



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE HİPOGONADİZM
NEDENİYLE ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
LİNEER BÜYÜME ve PUBERTE İLERLEME DURUMUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Esra Deniz PAPATYA ÇAKIR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE HİPOGONADİZM
NEDENİYLE ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
LİNEER BÜYÜME VE PUBERTE İLERLEME DURUMUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Esra Deniz PAPTAYA ÇAKIR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	55
Kaynaklar.....	64
Ekler.....	72
Teşekkür.....	75
Özgeçmiş.....	76

ÖZET

Polikliniğimizden hipogonadizm nedeniyle takip edilen; çeşitli yaşlarda, farklı östrojen preparatları ile pübortal hormon replasman tedavisi başlanan kızların puberte ilerleme hızları ve lineer büyümelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 1998-Aralık 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinden hipogonadizm ya da cinsel gelişim kusuru nedeniyle takip edilen ve pübortal östrojen replasman tedavisi alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Daha önce östrojen tedavisi almamış ve spontan meme gelişimi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kemik yaşı tayinleri Greulich Pyle yöntemi ile üç ayrı pediatrik endokrinoloji uzmanı tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek yapıldı.

Onüçü (%54) TS olmak üzere toplam 24 hasta çalışmaya alındı. TS nedeniyle takibe alınan hastaların altısı (%46,2) östrojen tablet, yedisi (%53,8) transdermal östrojen yama kullanmışlardı. TS dışındaki hipogonadizm nedenleri ile takip edilen 11 hastanın beşi (%45) östrojen tablet, altısı (%55) transdermal östrojen yama kullanmışlardı. TS tanısı ile östrojen tablet kullanan hastaların 5'i (%83) bir yıllık tedavinin sonunda telarş evre 3'e ulaşmış, transdermal östrojen yama kullanan hastaların 5'i tedavinin birinci yılını tamamlamış ve bu hastaların 4'ü (%80) telarş evre 3'e ulaşmışlardır. TS dışındaki hipogonadizimli östrojen tablet kullanan hastaların 5'i (%100), transdermal yama kullanan hastaların da beşi (%83) tedavinin birinci yılını tamamlamış ve tablet kullananların 3'ü (%60), transdermal yama kullanan hastaların hepsi telarş evre 3'e ulaşmışlardır.

TS nedeniyle takipli hastalardan östrojen tablet kullananların 5'i nihai boylarına ulaşmış ve ortalama hedef boy, nihai boy farkı 11,62 cm bulunmuştur. Transdermal östrojen kullanan TS'lu hastalardan nihai boya ulaşan hasta yoktur. Son kontrollerinde TS'lu hastalarda; takvim yaşında ilerlemenin kemik yaşındaki ilerlemeye oranı($\Delta TY/\Delta KY$) karşılaştırılmış ve transdermal östrojen kullanan hastalarda, bu oranın daha büyük olduğu,

kemik yaşımda ilerlemenin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu (p=0,008) saptanmıştır.

Transdermal östrojenler çok küçük parçalara bölünüp, daha kolay uygulanabilirler. Yeterli meme gelişimi sağlanırken, kemik yaşımda daha az ilerlemeye neden olmaları, nihai boyda kazanç sağlayabileceklerini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipogonadizm, transdermal östrojen, Turner Sendromu, çocuk.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Pubertal Development and Linear Growth of Estrogen Treated Hypogonadal Girls Regularly Followed up In Our Pediatric Endocrinology Department

The objective of the study was to evaluate pubertal development and linear growth of hypogonadal girls regularly followed up in our pediatric endocrinology department. Estrogen replacement therapy was started at different ages and different formulations were used.

Between January 1998- December 2010, the data of the patients with hypogonadism or disorders of sexual development were evaluated retrospectively. The study group consisted of patients with absence of spontaneous breast development who had not received any estrogen containing formulations previously. Left hand radiograms were evaluated by three different pediatric endocrinologist to determine bone age by Greulich Pyle method.

Data of twenty four girls were studied. Thirteen of the girls (53%) had Turner Syndrome (TS). Six (46,2%) of the TS girls were treated with oral estrogens, seven (53,8%) of the TS girls were treated with transdermal estrogen patches. Five (45%) of the patients with hypogonadism without TS were treated with oral estrogens, six (55%) of the patients were treated with transdermal estrogen patches. Five (83%) patients in oral estrogen treated TS group, progressed to thelarche stage three at the end of one year. Only five of the patients in transdermal patch treated TS group completed first year of treatment and four (80%) of them progressed to thelarche stage three. Five (100%) of the oral estrogen treated and five (83%) of the transdermal estrogen patch treated girls with hypogonadism without TS completed first year of treatment and three (60%) of the oral estrogen treated and all of the transdermal estrogen patch treated patients progressed to thelarche stage three.

In oral estrogen treated TS group; five of the patients reached their final height and the mean difference between final height and target height was 11,62 cm. None of the patients in the transdermal estrogen patch treated TS group reached final height. In two groups of estrogen formulation treated TS patients; the ratio between chronological age (CA) difference and bone age (BA) difference ($\Delta CA/\Delta BA$) were compared at the time of last control. The ratio in the transdermal estrogen patch treated group was significantly higher ($p=0,008$) suggesting slower bone age progression in the transdermal estrogen treated TS girls.

Transdermal estrogens divided into very small pieces, can be implemented more easily. While providing adequate breast development, bone age advancement is less significant with transdermal estrogen patches. These findings suggest a better height prognosis in patients treated by transdermal route.

Key words: Hypogonadism, transdermal estrogen, Turner Syndrome, children.

GİRİŞ

Puberte, ikincil cinsiyet özelliklerinin belirginleşmeye başladığı ve çocuğun cinsel olgunluğa ulaştığı bir dönemdir. Pubertede oluşan başlıca fiziksel değişiklikler; ikincil cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ve yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezin ve kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (1-7).

Puberte başlangıcı değişik ırklarda farklılık göstermekle birlikte çocuğun takvim yaşından çok kemik yaşı ile belirlenmekte ve kemik yaşı kızlarda 10 yaş, erkeklerde 11 yaşa ulaştığında pubertal değişiklikler oluşmaya başlamaktadır. Kızlarda menarş ortalama 13 yaş civarında başlamaktadır (2, 6, 8-12)

Pubertenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Gecikmiş püberte ise kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında hala ikincil cinsel özelliklerin belirmemesi ya da normal bir tempoda ilerlememesidir. (1, 3, 6, 7, 13)

Tüm dünyada, özellikle Avrupa ülkeleri ve ABD'deki gözlemler, düzelen sosyoekonomik koşullara paralellik göstermek üzere, puberte başlangıç yaşının özellikle kızlarda son 150 yılda her 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaydığını vurgulamaktadır. (14-16) Tanner ve arkadaşları 1969 yılında İngiliz kızlarında meme tomurcuklanması ile puberteye giriş yaşını $11 \pm 1,1$ yıl olarak saptamışlardır ve tüm dünyada yaklaşık 40 yıldır Tanner 'in kızlar ve erkekler için önerdiği puberte evreleme ölçütleri ve zamanlaması kullanılmaktadır. Kızlarda ergenliğin ilk belirtisi meme tomurcuklanması erkeklerde ise testislerin büyümesidir. ($>4\text{ml}$ veya $>2,5\text{ cm}$) (4, 5).

Neyzi ve ark. (17) 1975 yılında 1468 okul çocuğunda İstanbul'da yaptıkları araştırmada ortalama meme gelişimi başlama yaşını 9,8 yaş, pubik kıllanma başlama yaşını 10,4 yaş, aksiller kıllanma başlama yaşını 10,8 yaş ; ortalama menarş yaşını $12,36 \pm 0,01$ olarak saptamışlardır . Denizli'de Semiz ve ark. (18) tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada incelenen 659 kızdan

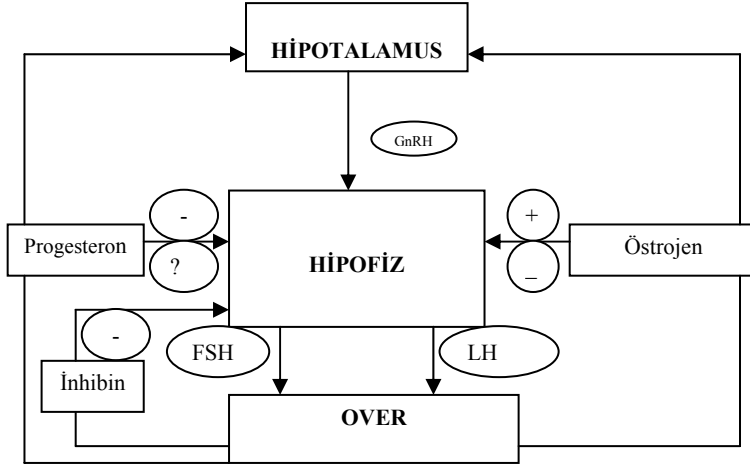
normal puberte olarak değerlendirilen 589'unda ortalama meme gelişimi başlama zamanı 9,13 yaş, ortalama menarş yaşı ise $12,41 \pm 0,92$ olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda yine İstanbul'da 3218 sağlıklı okul çocuğunda Atay ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada; meme gelişimi başlama yaşı ortalama 9,8 (9,2-10,5) yaş, menarş yaşı ortalama 12,7 (11,9-13,6) yaş, pubik kıllanma başlama yaşı ise ortalama 10,1 (9,5-10,8) yaş olarak bulunmuştur. Araştırmacılar; 1975'deki çalışmayla karşılaştırıldığında menarş yaşında 1 ay, puberte başlama yaşında ise 2 ay bir öne kayma olduğunu belirtmişlerdir. Kız çocukların aksine erkek çocuklarda ergenlikte erkene kayma pek belirgin değildir (20).

Bundan sonraki bölümlerde özellikle kızlarda normal pubertede meydana gelen endokrin ve fiziksel değişiklikler, Tanner evrelemesi, kızlarda ergenlik gecikmesi ve hipogonadizm, kızlarda hipogonadizm tedavisi ve kullanılan preparatlar anlatılacaktır.

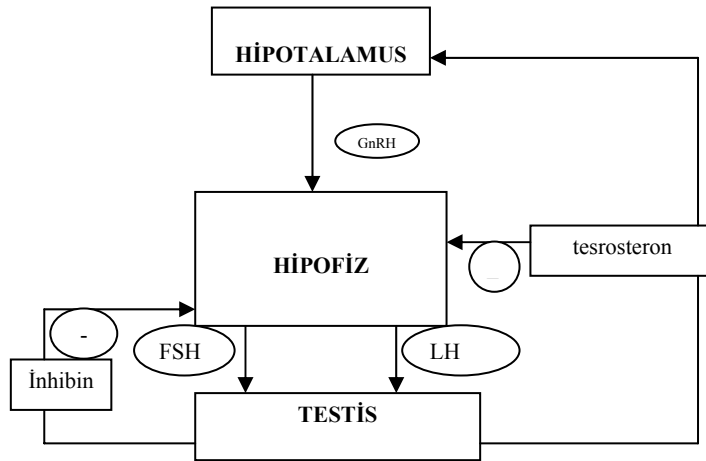
1. Kızlarda Normal Püberte Fizyolojisi ve Bu Dönemde Meydana Gelen Değişimler

1.A. Puberte Dönemi Genetik ve Endokrin Mekanizmalar

Pulsatil hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon salgılanmasının aktifleşmesi ile puberte başlar (1-3). Hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) eksenindeki kız ve erkeklerdeki etkileşim pozitif ve negatif geri denetim özellikleri Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Kızlarda hipotalamus-hipofiz gonad eksenini.



Şekil-2: Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini.

I.A. a. Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

Ergenliğin başlangıcı genetik ve çevresel faktörler ile denetlenmektedir. Şimdiye dek ergenlik problemleri ile ilgili en az 20 tek gen mutasyonu tanımlanmıştır. Olfaktor bulbusun gelişimi ve GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) nöronlarının göçü ile ilgili genler; nöroglial ağda transkripsiyon genleri; GnRH salınımı ile ilgili genler (Özellikle KİSS1/GPR54 sinyal sistemi ve nörokinin B sinyal sistemi) pubertal sistemin kuruluşu, etkinleşmesi ve tüm yaşam boyunca fonksiyonları bakımından önem göstermektedirler (21-29).

GnRH hipotalamustan salgılanan, hipofizer gonadotropinlerin salınımını sağlayan 10 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur. GnRH'yı kodlayan gen 8. kromozomun üzerinde yer almaktadır (30). GnRH'yı oluşturan nöronlar primitif olfaktör plaktan köken almakta ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç etmektedirler (8). Bu göçün kontrolünü X kromozomunda yer alan (Xp22,3) KAL- geni sağlamaktadır. KAL- gen mutasyonları Kallmann sendromuna (olfakto genital displazi) neden olmakta, anosmi ya da hiposmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizm bu sendromu karakterize etmektedir(31). FGFR1 (fibroblast growth faktör reseptör 1), GNRHR (GnRH reseptör), GPR54 (G protein coupled reseptör 54), LEP (leptin) ve onun reseptörü, SF-1(steroidojenik faktör 1), DAX-1 (nükleer reseptör subfamily 0, grup B member 1 (NROB1 olarak da bilinir)) NELF (nazal embriyonik lüteinizan hormon salgılayıcı hormon faktör) genleri de GnRH nöronları gelişim göçü, haberleşmesi ve düzenlenmesinde rol oynarlar. GnRH salgılanmasını kontrol eden ağın transkripsiyon faktörleri Oct2 (Octomer dependent promotor), TTF1 (Tiroid transkripsiyon faktör), EAP1 (ökaryotik ribosom biogenesis protein) dir. KISS1 /GPR54 sistemi normal GnRh fizyolojisinde ve pubertenin başlamasında temel rol oynamaktadır (21-29). KISS1 nöronları nörokinin B içeren nöronlardır. TAC3 geni (12. kromozom uzun kolu) nörokinin B'yi, TAC3R geni (4.kromozom uzun kolu) ise nörokinin B reseptörünü kodlar ve KISS sistemini aktive eder (26). KISS 1/GPR54 sistemindeki aktive edici mutasyonlar idiyopatik gerçek erken puberte ile, inaktive edici mutasyonlar ise normoosmik hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır (28). Pubertenin başlamasından yaklaşık 2 yıl önce 8-9 yaşlarında düşük amplitüdlü ve sık olmayan GnRH salgılanması olurken, pubertal dönemde GnRH salınım frekansı ve amplitüdü artar ve yaklaşık her doksan dakikada bir düzenli salınımlar gerçekleşir (1-3, 6).

I.A.b. Hipofizer Gonadotropinler

Folikül stimüle eden hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) 2 subünitesi olan (α ve β) glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların α -subüniteleri diğer hipofizer glikoproteinler ile aynı yapıdadır. Plasentadan

salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) hemen hemen LH ile benzer yapıdadır ve LH'nın tüm etkinliklerini göstermektedir (8). LH β -subünitesini kodlayan gen 19q13.32 lokusunda β -hCG genine yakın yerleşimli olmasına karşın, FSH geni 11p13 lokusunda yerleşmiştir (3). Her iki hormon da overyan ve testiküler hücrelerdeki membran reseptörlerine bağlanırlar, 'G protein coupled' kompleksi aktive eder ve adenilat siklazı stimüle ederler. FSH erkeklerde ve dişilerde gametogenezi düzenlerken LH'nın primer olarak gonadal steroid sekresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (1-9).

Nadir birkaç vakada gonadotropinlerin β -subünite mutasyonları ve bunların patolojik etkileri gösterilmiştir. LH β -subünite mutasyonu olduğu gösterilen tek bir vakada Leydig hücre yokluğu ve puberte olmadığı; FSH ve LH β -subünite mutasyonu olan iki dişide folliküler maturasyon ve menstruasyon olmadığı ve iki erkekde de azospermi olduğu gösterilmiştir (35, 36).

1.A.c. Seks Steroidleri

Erkeklerde testosteron ve bunun ürünü olan dihidrotestosteron (DHT), kızlarda östrojen ve progesteron önemli seks steroidleridir. Ayrıca sürrenal kökenli dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun sulfat formu (DHEA/S) ve androstenedion androjenik steroidlerdir. Kızlarda over follikül hücrelerinden östrojen salınımı, testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu aromatzasyonun izlemesi ile olmaktadır. Ovülasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerinde etkili olmaktadır. Kızlarda FSH glomerulosa hücrelerinde testosteronun östrojene aromatzasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu östradioldür. Östrojenler de testosteron gibi büyük bir oranda (seks hormon binding globulin) SHBG'e bağlı olarak bulunurlar. Östradiol primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerine göstermektedir (1-3).

1.A.d. İnhibin

İnhibin TGF β ailesinden erkeklerde sertoli, kızlarda over granülosa hücrelerinden ve plasentadan salgılanan heterodimerik bir glikoproteindir (37). İnhibin, hipofizer FSH salınımını inhibe ederken, bu hormonun hipofizer

subünitesi olan aktivin FSH salınımını uyarmaktadır(37-39). Yenidoğan döneminde yüksek olan inhibin düzeyleri 1 yaş civarında düşmekte, her iki cinste de erken pübertede yeniden artmaya başlayıp, sonra giderek düşmektedir.Gonadal yetersizlik nedeniyle inhibin salınımının yetersizleşmesi FSH düzeyinin önemli derecede artmasına yol açmaktadır (2).

1.A.e. Antimüllerien Hormon (AMH)

AMH, fötal testis ve sertoli hücrelerinden salgılanan TGF β ailesinden glikoprotein yapısında bir hormondur. Testosteron, AMH salınımını negatif yönde etkilemekte ve pubertede AMH düzeyi gittikçe düşmektedir (8, 40, 41).

1.A.f. Leptin

Yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus düzeyinde iştah azaltıcı etkisi olan bir hormondur. Puberteyi başlatan mekanizmalara vücudun enerji düzeyi hakkındaki bilgiler leptin tarafından sağlanmaktadır (42-45).

1.A.g. Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

Pübertede gerek GnRH , gerekse seks steroidleri hipofizden büyüme hormonunun (BH) salınım amplitüdünü ve bunun sonucu IGF-1 düzeylerini arttırmaktadır. Pübertede BH salınımını uyarıcı etkiyi primer olarak östrojen hormonu yapar (2).

1.B.Pubertede Fiziksel Değişiklikler

1.B.a. Kızlarda Sekonder Cinsel Özellikler

Kızlarda normal pubertal değişiklikler meme tomurcuklanması ile başlamakta, bunu pubik ve aksiller kıllanma ve menarş izlemektedir. Kızlarda Tanner evre 1 ve evre 5 arasındaki süre ortalama 4 yıldır. Nadir olarak ilk bulgu pubik kıllanma da olabilmektedir. Meme gelişimi primer olarak overlerden östrojen salınımı ile, pubik kıllanma ise sürrenal androjenler ile kontrol edilmektedir. Olguların bir kesiminde telarş tek yanlı olabilmekte, yaklaşık 6 ay içinde diğer meme de gelişime katılmaktadır. Pubik kıllanma evre 2 ile evre 5 arası süre yaklaşık 2,5 yıl olarak belirlenmiştir. Kızlarda aksiller kıllanma 12,5-13 yaşlarında başlamakta ve yaklaşık 15 ay içinde yetişkin tipi dağılım tamamlanmaktadır (1-6).

Tanner Evrelemesi aşağıdaki gibi değerlendirilir (4).

Evre	Pubis Kılınması	Meme Gelişimi
1	Yok	İnfantil, meme gelişimi yok
2	Labiaların medial kenarında , seyrek hafif kıvrıkcık tüyler	Meme ve papillada tomurcuklanma areola çapında artma
3	Koyu renkte kaba ve kıvrıkcık kılınma, kıllar seyrek olarak pubis simfizine yayılmış	Meme ve areola belirgin olarak büyümüş, areola ve papilla sınırı belirgin değil
4	Kaba kıvrıkcık, miktarca erişkinden daha az kılınma	Meme daha kabarmış, areola ikinci bir kabarıklık yapıyor
5	Erişkin dişi tipi bacakların medial kısmına da yayılmış	Erişkine yakın, areoladaki kabarıklık gerilemiş, papilla belirgin

Kızlarda bu pubertal değişiklikler gözlenirken uterus ve gonadlarda pelvik ultrasonografi ile belirlenebilen önemli morfolojik değişiklikler oluşur. Prepubertal uterusun yüksekliği 3,5 cm altındayken, pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'ye ulaşır. Benzer şekilde pubertal bulgu olarak over boyutları da artar, iki yaşında yaklaşık 1 ml olan over volümü, 12 yaşındaki bir kızda 2-2,5 ml'ye ulaşır. Prepubertal kızlarda overlerde mikrokistik görünüm (kist çapı 4 mm ve altında , kist sayısı 6 ve altında) normal kabul edilir (6, 8).

1.B.b. Kızlarda Pubertede İskelet Olgunlaşması ve Boy Uzaması

Püberte başlangıcına kadar gerek kız ve gerekse erkek çocuklar erişkin (nihai) boylarının %80'ine ulaşırlar. Pübertal büyüme erişkin boyun %15-20'sini oluşturur. Kız çocuklarda büyüme hızlanması doruğu (BHD), meme gelişiminden önce veya meme ile birlikte birinci yılda olur. Telarş 2'de %40, telarş 3'de %30, telarş 4'de %20 , telarş 5'de %10 olur. BHD kızlarda menarştan ortalama 1,3 yıl önce görülür ve 7-8 cm/yıl olur. Menarş olayı, büyüme hızının azaldığı ve çocuğun nihai boyunun %97,5'una erişmiş olduğu dönemde görülür. Kemik yaşı ortalama 13 yaşındadır. Menarş

sonrasında kız çocuklarda boy uzaması 5-7,5 cm arasında olmakla birlikte 1cm kadar az ve 11 cm kadar fazla değerler de bildirilmiştir. Kızlar ergenlik boyunca 20-25 cm uzar (1-10). Sağlıklı Türk kız çocuklarda ergenlikte toplam kazanılan boy $16\pm 3,9$, menarş sonrası uzama $6,4\pm 2,7$ cm ve nihai boy $163,7\pm 6,0$ cm/yıl olarak hesaplanmıştır (17,19, 46).

Ergenlikte kemik olgunlaşması hızlanır ve büyüme kıkırdaklarının kemikleşmesi ile nihai boya ulaşılır. Yenidoğan döneminden başlayarak kız çocuklarda kemik olgunlaşması erkeklere kıyasla daha erken olur. Cins farkı yaşla giderek artar ve ergenlik öncesinde kızlarda kemik olgunlaşması erkeklerden iki yıl kadar daha ileridir. Bu nedenle kızlarda epifizler daha erken kapanır. Erkeklerde boy büyümesi 17-18 yaşlara kadar sürmesine rağmen kızlarda büyüme 15-16 yaşlarda durur (1-10).

1.B.c. Kızlarda Pubertede Vücut Yapısında Değişiklikler

Önce ekstremiteler, distalden proksimale doğru uzar, gövdede uzama daha sonra olur. Gövdenin boya oranı kızlarda daha yüksek (bacaklar görece kısa), erkeklerde daha düşüktür. Erkeklerde omuzlar, kızlarda da kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaşında erişkin ölçülere yaklaşır (%96), ancak yüz gelişimi ergenlikte olur. Ergenlikte görülen hızlı büyümeye iç organlar da katılır (3, 46).

Ergenlik dönemi kemik mineral yoğunluğunun (KMY) en hızlı arttığı dönemdir. KMY erkeklerde ortalama 17,5, kızlarda 14-15 yaşlarda doruğa erişir. Cinsler arasında bu fark, kız ve erkek çocuklarda BHD'nun farklı yaşlarda görülmesi nedeniyle. KMY doruğu BHD'dan ortalama 2 yıl sonra görülür. KMY artış, boy, ağırlık, yaş ve cins steroidleri, BH düzeyleri ve vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Ayrıca egzersiz ve genetik önemli rol oynar (47-49).

Yağsız vücut kitlesi (lean body mass-LBM), kemik kitlesi ve vücut yağı prepübertal dönemde kız ve erkeklerde eş iken, ergenlik sonrasında erkeklerde kadınlara göre LBM ve kemik kitlesi 1,5 kez fazla, kadınlarda da erkeklere göre vücut yağı 2 kez fazladır. Ergenlik süresince vücutta yağın dağılımı da değişir. Kızlarda yağ dokusu bacak ve uylukta artarken, erkeklerde bu bölgelerde depolanma azalır (3, 50, 51).

Prepubertal dönemde her iki cinstede de ağırlık artışı yılda 2-2,5 kg iken, püberte boyunca (3-4 yıl içinde) vücut ağırlığı kızlarda yaklaşık 16 kg, erkeklerde 20 kg artar (46).

2. Gecikmiş Puberte

Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında hala ikincil cinsiyet karakterlerinin belirmemesi ya da normal bir tempoda ilerlememesidir. Spontan düzelen geçici bir durum olabilir ya da püberteyi başlatacak, sürdürecekt yetenek tümüyle kaybolmuştur. Erkeklerde gecikmiş püberte nedeniyle hekime başvurularda daha çok yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi saptanırken, kızlarda çoğunlukla organik bir problem bulunmaktadır. Ergenlik gecikmesi hipofizer gonadotropinlerin ergenliği başlatamadığı hipogonadotropik hipogonadizm ve HHG aksın sağlam olduğu, ancak gonadlardaki problemlerden kaynaklanan hipergonadotropik hipogonadizm olarak sınıflandırılabilir (1-10)

2.A. Gecikmiş Püberte Nedenleri

2.A.a. Normal Ergenlik Potansiyeli Olan Gecikmiş Ergenlik Sebepleri

1. Yapısal Ergenlik ve Püberte Gecikmesi
2. Kronik Sistemik Hastalıklar
 - Kardiyak Hastalıklar
 - Diabetes Mellitus
 - Gastrointestinal Hastalıklar
 - Hematolojik Hastalıklar
 - Maligniteler
 - Pulmoner Hastalıklar
 - Renal Hastalıklar
3. İlaç Kullanımı
4. Aşırı Egzersiz
5. Eksojen Obesite
6. Endokrinopatiler

- Büyüme Hormonu Eksikliği
- Glukokortikoid Fazlalığı
- Hipotiroidizm
- Hiperprolaktinemi
- Kontrolsüz diabetes Mellitus
- 7. Kronik Malnütrisyon/ Malabsorbsiyon
- 8. Psikiyatrik Hastalıklar
 - Anoreksia Nervosa
 - Psikojenik Stres
 - Psikososyal Cücelik

2.A.b.Hipogonadotropik Hipogonadizm Nedenleri

1. İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
2. GnRH Sentez Defektleri
 - a. Kalman Sendromu
 - b. Anosmin -1'i kodlayan KAL-1 gen mutasyonları (görme defekti, nistagmus, ataksi, sinkinezi, midfasial defekt ve renal defekt)
 - c. FGFR1 (KAL-2) mutasyonları (yarık damak dudak, dental agenezi ,sinkinezi)
3. GnRH defektif Salınımı ya da Etkisi
 - a. Leptin ve Leptin Reseptör bağlı ciddi obesite ve hipogonadizm
 - b. DAX-1 (X'e bağlı adrenal hipoplazi ve hipogonadizm)
 - c. Duchenne musküler distrofiye yol açan konjenital ve kontigioz gen efektleri
 - d. GnRH reseptör geninde GNRHR-mutasyonları
 - e. Prohormon konvertaz eksikliği
4. İzole LH eksikliği
 - a. LH β subünit mutasyonu
5. Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği
 - a. HESX1 (Septooptik displazi, panhipopitüitarizm)
 - b. LHX3 (Hipotiroidi, hipoprolaktinemi)

- c. PROP1 (BH eksikliği, hipotiroidi, hipoprolaktinemi)
 - d. Korpus kallosum yokluğu
6. Hipopitüitarizm
- a. İdiopatik, boş sella, hipofiz agenezisi, Rathke poş kisti, Kazanılmış (granülomlar, inflamasyon, infiltrasyon (orak hücreli anemi, hemosideroz, talasemi, histiositoz), hipofizit, radyasyon, cerrahi, travma, tümörler
7. Sendromlar
- a. Alstrom
 - b. Borjeson-Forsman-Lehman
 - c. Carpenter
 - d. CHARGE
 - e. Gordon Holmes
 - f. Laurence-Moon-Biedl
 - g. Noonan
 - h. Prader-Willi

2.A.c.Hipergonadotropik Hipogonadizm Nedenleri

1. Kromozomal, Gen, Sendromik ve Konjenital Hastalıklar
- a. Konjenital adrenal hipoplazi
 - b. Androjen reseptör mutasyonları/androjen insensitivite sendromu
 - c. Anorşi (testiküler regresyon sendromu)
 - d. Aromataz eksikliği
 - e. Ataksi-telanjiektazi sendromu
 - f. FSH βgen mutasyonları
 - g. Galaktozemi
 - h. Gonadal disgenezi (46XX;46XY-Swyer sendromu)
 - i. Gonadotropin reseptör inaktive edici mutasyonlar
 - j. Klinefelter Sendromu (47XXY ve varyantları)
 - k. Leopard Sendromu
 - l. Leydig hücre aplazisi/ LH reseptör mutasyonları
 - m. LH subünit gen mutasyonları
 - n. Mixed gonadal disgenezi (46X/46XY)
 - o. Myotonik distrofi
 - p. Noonan sendromu
 - q. Nefropatik sistinozis

- r. Parsiyel androjen duyarsızlığı
 - s. Testiküler regresyon sendromu
 - t. Testiküler sentez anormallikleri
 - u. Turner sendromu ve varyantları
2. Kazanılmış Hastalıklar
- a. Otoimmün
 - b. Kemoterapi sonrası
 - c. Galaktozemi
 - d. Enfeksiyonlar
 - e. İnfiltrasyonlar
 - f. Radyasyon
 - g. Orşit
 - h. İnmemiş testise sekonder
 - i. Cerrahi
 - j. Bilateral testis torsiyonu
 - k. Travma

2.A.ç. Turner Sendromu

Primer over yetmezliğinin en sık sebebi X kromozomunun tamamının ya da bir kısmının kaybı, üzerindeki genlerdeki defektlere bağlı olan gonadal disgenezidir. Bu durumda değişken olmakla birlikte karakteristik bir fenotip meydana gelir ve Turner Sendromu olarak adlandırılır. İnsidansı tüm canlı kız doğumlarda %0,2-0,5 olarak bildirilmiştir. Kısa boy, yele boyun, kalkan göğüs, artmış taşıma açısı gibi fenotipik anomaliler ile kolayca tanınabilir. Ancak hastaların bir kısmında klinik bulgular çok hafif olabilir ve sadece boy kısalığı ile hekime başvurabilir. Turner Sendromu'nda görülen major klinik özellikler Tablo-1'de belirtilmiştir (52-55).

Tablo-1: Turner sendromunda görülen major klinik özellikler.

İskelet Sistemi	Yüzde (%)
Boy kısalığı	100
Anormal üst/alt oranı	97
Yüksek damak	71
Karakteristik yüz görünümü (mikrognati)	60
Kubitus valgus	47
Kısa boyun	40
Kısa 4. metakarp	37
Genu valgum	35
Madelung deformitesi	13
Skolyoz	10
Lenfatik Obstruksiyon	
Kulaklarda rotasyon	63
Düşük ense saç çizgisi	42
Yele boyun	25
El ve ayaklarda ödem	22
Displastik tırnaklar	13
Germ hücre defektleri	
İnfertilite	99
Gonadal yetmezlik	96
Diğer	
Sensörinöral işitme kaybı	50-90
Kardiyovasküler anomaliler	55
Multiple pigmente nevüsler	44
Reno-vasküler anomaliler	39
Strabismus	18
Pitozis	11
Hipertansiyon	7
Birliktelikler	
Karbonhidrat intoleransı	40
Hashimoto tiroiditi	34
Çölyak hastalığı	6

BH tedavisi ve fizyolojiye uygun seks steroidleri yardımıyla püberte indüksiyonu ile Turner Sendromlu hastaların erişkin boylarında 5-16 cm'lik kazanımlar bildirilmektedir (56-57). Büyüme hormonu mümkün olduğunca erken yaşta başlanmalıdır (en erken 3 yaş) ve 0,045 mg/kg/gün dozuyla başlanıp gerekirse arttırılmalıdır (54). TS'lu kızlarda pubertenin başlatılması; en sık olarak oral sentetik östrojenler ile yapılmaktadır ve spontan vajinal kanama başlamasından sonra ya da östrojen tedavisi başlandıktan 1-2 yıl sonra tedaviye progesteron eklenmektedir (52-57). Oral östrojenler ile tedavi etkin bir yöntem olmasına rağmen, oral biyoyararlanımlarının intestinal ve hepatik ilk geçişten etkilenmesi, buna bağlı olarak hepatik aktivite ve pıhtılaşma sisteminin etkilenmesi gibi dezavantajları vardır (58-60). Oral östrojenler ile sıklıkla kullanılan dozlarda tedaviye başlanmasının, lineer büyümeyi etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (61, 62). Nihai boyun negatif yönde etkilenmesini önlemek için östrojen tedavisinin geciktirilmesinin de zirve kemik kütlesine erişimin engellenmesi gibi negatif fizyolojik etkileri olacağı öngörülebilir.

3. Pubertede Östrojen ve Progesteron Replasman Tedavisi

Pubertede seks hormonu replasman tedavisi; hipogonadizm ve 46XY cinsel gelişim kusuru olan bireylerde uygulanmalıdır. Tedavi bireyin yaşına ve cinsiyetine uygun olarak yapılmalıdır (63, 64).

Kızlarda 11-12 yaşlar östrojen tedavisine başlamak için uygundur. Turner sendromlu kızlarda 12-13 yaşlarında spontan meme gelişimi yoksa ve FSH yüksekliği saptanırsa düşük doz östrojen tedavisi başlanmalıdır. Östrojen tedavisi düşük dozlarda başlanmalı; sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve kemik yaşında ilerleme göz önüne alınarak yavaş yavaş doz arttırılmalıdır. Östrojen tedavisi başlandıktan 2 yıl sonra ya da vajinal kanama başladığı zamanda tedaviye progesteron eklenmelidir (55, 63, 64).

Östrojenlerin birçok formu bulunmaktadır; oral, enjektabl, transdermal, topikal jeller ve losyonlar, intravajinal kremler ve tabletler ve vajinal halkalar bulunmaktadır. Bazı ülkelerde östrojen subkutanöz implantlar

halinde kullanılmaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi ergenlerde puberte indüksiyonunda da kullanılan en yaygın şekli oral tablet formudur. Buna karşın son zamanlarda yapılan çalışmalar, transdermal ve enjektabl östrojen preparatlarının daha fizyolojik alternatifler olabileceğini düşündürmektedir (65-68). Puberte çağında kullanılacak seks hormon replasman tedavisi aşağıda gösterilmiştir (55, 63).

- Oral östrojen formları

Etinil estradiol: 2,5-5 µ/gün (=50-100 ng/kg/gün); doz dereceli olarak erişkin doza arttırılmalı (20-25µ/gün)

Mikronize 17β-estradiol: 5 µ/kg/gün; doz dereceli olarak erişkin doza arttırılmalı (minimum efektif erişkin dozu, 2 mg/gün)

Konjuge ekin estrojenleri: 0,3mg/gün, sonra 0,625'ten 1,25 mg/güne varan dozlar

- Transdermal östrojen formları

17β-estradiol

yama: 25-100 µ/gün

jel: 25-100 µ/gün

- Depo östrojen formları

17β-estradiol: 0,2 mg/ay, her altı ayda bir 0,2 mg artırılarak 1,0 mg'a ulaşıldığında her 6 ayda bir 0,5 mg artırılır (maksimum, 3,0 mg/ay)

- Progesteronlar (döngüsel tedavi, 10-14 gün /periyodik)

Medroksiprogesteron asetat:5-10 mg/gün

Dydrogesteron:10-20 mg/gün

Norethisteron:0,7-10,5 mg/gün

Levonorgestrel: 60-90 µ/gün

17β-estradiol, doğal formdur ve insanlarda östrojen reseptörlerine (ER) doğal olarak bağlanır, oral olarak efektif olması için mikronize halde

olması gerekir. Etilin östradiol, sentetik analogdur ve ER'ine 17β -estradiol gibi bağlanır; ancak, daha uzun süre bağlı kalır, hepatik inaktivasyondan korunur. Konjuge ekin östrojeni hamile kısırakların idrarından elde edilir, estradiol prekürsörü değildir, hepatik inaktivasyondan korunmuştur (63). Normal erişkin bir kadın için uygun estradiol düzeyinin oluşması; 2 mg/gün oral mikronize östrojen, 1,25 mg/gün oral konjuge ekin östrojeni, 0,01 mg/gün (10 µg/gün) oral etinil östradiol, 0,1 mg/gün/(100 µg/gün) transdermal östradiol, 2,5 mg/ay enjektabl östradiol cypionat ile sağlanabilir (55, 63).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada veriler; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Eylül 2005- Ekim 2010 tarihleri arasında hipogonadizm ya da cinsel gelişim kusuru olarak takip edilen ve puberte döneminde seks steroidi replasmanı yapılan hastaların verileridir. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 11/01/2011 tarihinde 2011 – 2/4 karar no'lu etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyaları incelendi ve polikliniğimize başvurusundan önce başka bir merkezde tedavi başlanan ya da kendiliğinden göğüs gelişimi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyalarından; her kontrollerindeki puberte evreleri, fizik muayene bulguları, boy ve ağırlık ölçümleri, kullandıkları ilaç dozları değerlendirildi. Kemik yaşları için el bilek grafilerine film arşivinden ulaşılarak ve halen kontroldeki hastalardan istenerek, üç pediatrik endokrinolog tarafından ayrı ayrı Greulich Pyle metoduyla değerlendirildi ve kemik yaşları ortalamaları alındı. TS'na özel boy standart sapma skorları Lyon ve ark. (69) tarafından oluşturulan büyüme eğrilerine göre hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

SPSS 16.0 istatistik programı kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen iki grup değişkenleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Ortancalar ile birlikte minimum ve maksimum değerler verildi. Anlamlılık düzeyi; $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) olarak alındı.

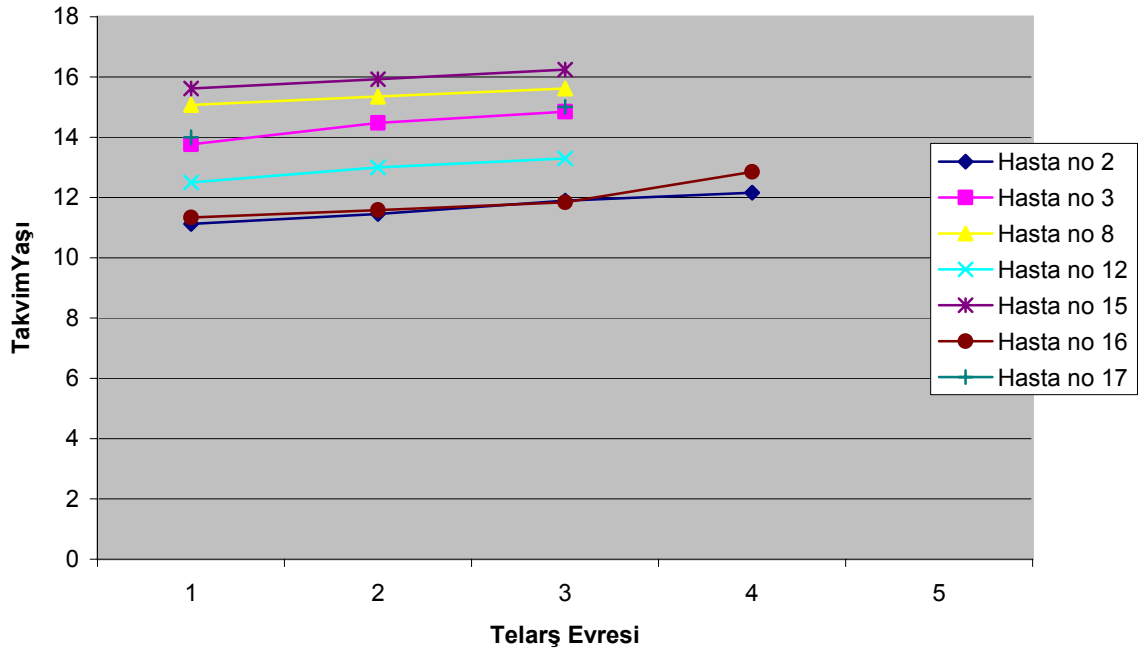
BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinden hipogonadizm ve cinsel gelişim kusuru nedeniyle takip edilen ve ergenlik döneminde östrojen replasman tedavisi başlanan 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hiçbiri, daha önce başka bir merkezde östrojen içeren herhangi bir preparat kullanmayan ve meme gelişimi başlamamış hastalardı. Yirmidört hastanın, 13 tanesi Turner sendromu, 3 tanesi hipogonadotropik hipogonadizm, diğer 8 tanesi hipergonadotropik hipogonadizm olarak sınıflandırılmıştı. Hastalardan 2008 yılından önce tedaviye başlananların hepsi ve 2008 yılından sonra tedaviye başlananların bir kısmı östrojen tablet ile tedavi edilmişti ve kullanılan östrojen preparatı hepsinde 2 mg mikronize estradiol hemihidrat içeren (Estrofem) tabletti. Hastaların toplam 13 tanesi 2008 yılından sonra tedaviye başlanmış ve 50 µg/gün estradiol salgılayan 3,9 mg östradiol hemihidrata eşdeğer transdermal östrojen preparatı (12,5 cm² 'lik Climara) bölünmüş dozlarda kullanmışlardı. Bu preparatın ortasından dikdörtgen şeklinde çıkarılan 6,6 cm²'lik kısım, 12 eşit parçaya ayrılmış, tüm transdermal östrojen yama kullanan hastaların sekizi; Turner Sendrom'lu hastaların beşi (2, 3, 8, 12 ve 17 numaralı hastalar) ve Turner sendromu dışındaki hastaların üçünde (10, 14 ve 24 numaralı hastalar) tedaviye önce 1/12'lik (2,25 µg/gün) parçayla başlanmıştır. Tüm transdermal östrojen yama kullanan hastaların beşinde; Turner Sendromu tanısı alan hastaların ikisinde (15 ve 16 numaralı hastalar) ve Turner sendromu dışındaki hasta grubundan üçünde (6, 7 ve 13 numaralı hastalar) tedaviye 1/6'lık (4,5 µg/gün) parçayla başlanmıştır.

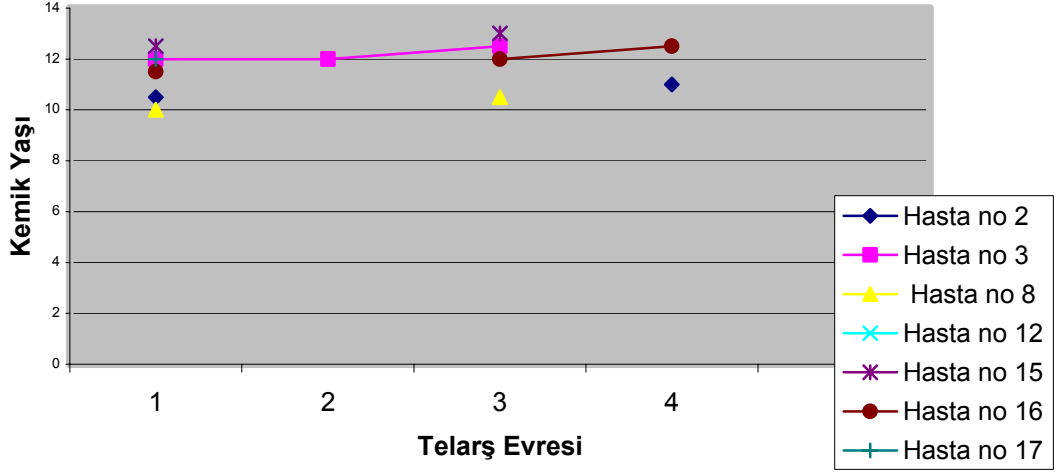
Turner Sendromu (TS) nedeniyle takipli hastalar

Turner sendromu (TS) olan hastaların altısı (%46,2) östrojen tablet ile, yedi tanesi ise (%53,8) transdermal östrojen ile tedavi edilmişti. Turner Sendrom'lu hastalardan tablet kullananlar daha eski yıllarda takibe alınan hastalardır. Bu altı hastanın tümünde takip sırasında menarş başlamıştır ve dögüsel östrojen – progesteron tedavisine başlanmıştır. Takip sırasında 2

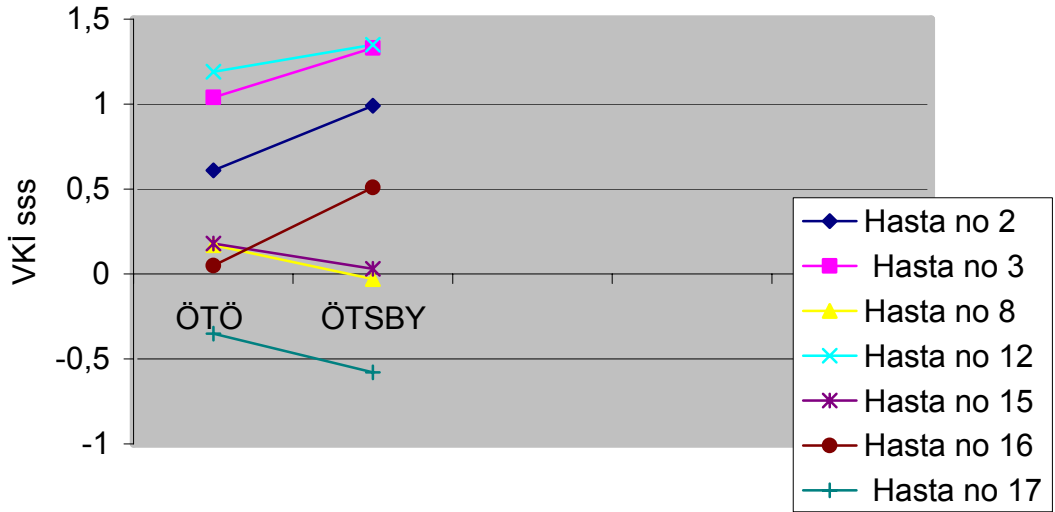
hastada telarş evre 5 meme gelişimi olmuştur. Transdermal östrojen preparatı kullanan hastalar daha yakın dönemde takip edilen ve halen takipleri devam eden hastalardan oluşmaktadır. Hastaların hiçbirinde menarş başlamamıştır. Tablo-2'de Turner sendromu nedeniyle takip edilen hastaların kullandığı östrojen preparatları ve puberte gelişimi özellikleri gösterilmektedir. Transdermal östrojen yama tedavisi başlanan hastaların takvim yaşı ve kemik yaşları ile telarş ilerleme durumları Şekil-3 ve Şekil-4'de, östrojen teavisi öncesi ve tedavinin birinci yılında vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skoru (SSS) değişimi Şekil-5'de, transdermal yama dozları ve telarş evreleri gelişimi Şekil-6'da gösterilmiştir.



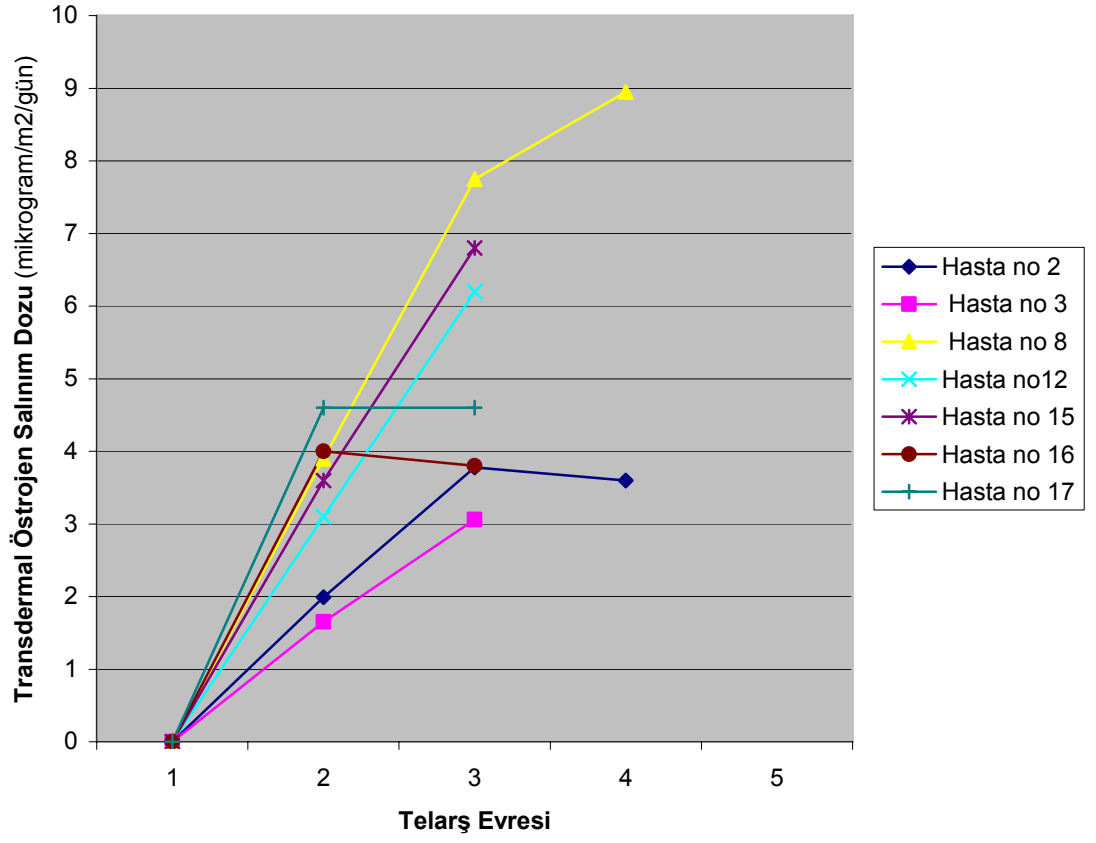
Şekil-3: Transdermal östrojen kullanan Turner sendromlu hastalarda takvim yaşı ve telarş evresi.



Şekil-4: Transdermal östrojen kullanan Turner sendromlu hastaların kemik yaşı ve telarş evresi.



Şekil-5: Transdermal östrojen kullanan Turner sendromlu hastaların östrojen tedavisi öncesi (ÖTÖ) ve östrojen tedavisi sonrası birinci yılda (ÖTSBY) VKİ sss.



Şekil-6: Transdermal östrojen yama kullanan Turner sendromlu hastalarda östrojen dozu ve telarş evresi.

Tablo-2: Turner sendromu tanısı ile östrojen replasman tedavisi başlanan hastaların özellikleri

Hasta No	Tanı	Kromozom Analizi	ÖTÖPE Telarş	ÖTÖTY	ÖTÖKY	ÖTÖASSS	ÖTÖBSSS	ÖTÖTSBSSS	Takip Süresi	BH kullanımı	ÖTÖBH Kulanım süresi	ÖTSPE Telarş
1	TS	46Xi(X)(q10)[38]/45,X[7]	1	12,58	10,5	-0,94	-3,37	0,67	2,17	var	6,32	5
2	TS	46XX[31]/45X[9]	1	11,13	10,5	-1,25	-2,61	0,43	1,03	var	1,63	4
3	TS	46XX[13]/45X[7]	1	13,77	12	-0,68	-3,29	0,94	1,08	var	0	3
8	TS	45X0	1	15,07	10	-3,29	-5,13	-1,2	0,55	var	0	3
11	TS	45X0 (inv 9 polimorfizm)	1	13,66	11	-2,88	-3,35	1,03	2,25	var	4,66	5
12	TS	45X0	1	12,5	12,5	0,02	-1,99	2,2	1,03	var	2	3
15	TS	46X+mar1[26]/46X+mar2[3]/45X[21]	1	15,62	12,5	-2,33	-3,63	0,52	0,63	var	0	3
16	TS	45X0	1	11,34	11,5	-1,01	-1,54	1,96	1,51	var	1,34	4
17	TS	45X[25]	1	14	12	-2,68	-4,02	0,23	1,01	var	2,26	3
18	TS	45Xi(Xq)	1	15	11	-0,89	-4,33	-0,29	2,08	var	0,5	4
19	TS	45X0	1	14,66	14	-1,26	-4,27	0,288	2	var	0	4
20	TS	45X[18]/46X,i(Xq) [2]	1	14,18	12	-1,18	-3,17	1,25	2,39	var	6	4
21	TS	45X0	1	17,33	11	-2,27	-4,63	-1,26	1,87	var	0	3

TS:Turner Sendromu

BH:Büyüme Hormonu

ÖTÖPE: östrojen tedavisi öncesi puberte evresi

ÖTÖTY:Östrojen tedavisi öncesi takvim yaşı

ÖTÖKY: Östrojen tedavisi öncesi kemik yaşı

ÖTÖASSS: Östrojen tedavisi öncesi ağırlık standart sapma skoru

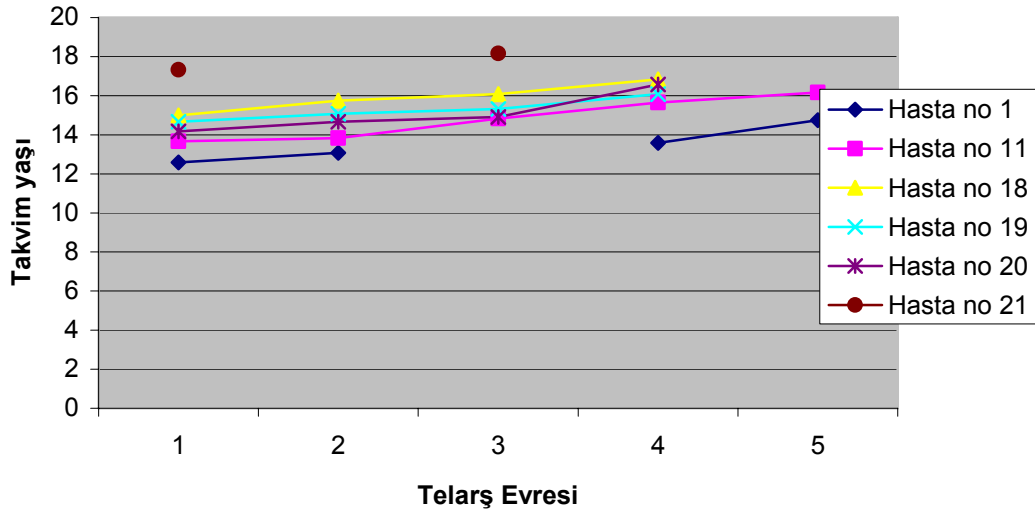
ÖTÖBSSS: Östrojen tedavisi öncesi boy standart sapma skoru

ÖTSBH: Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu

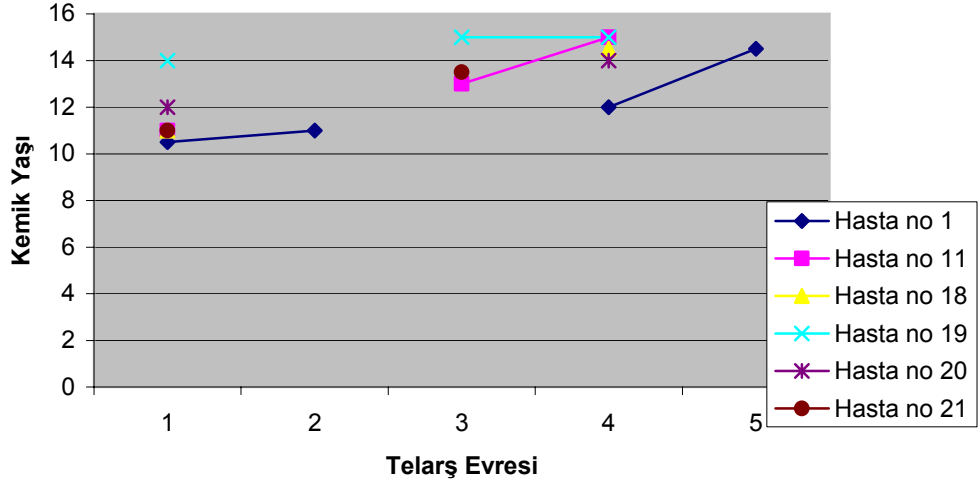
ÖTÖTSBSSS:Östrojen tedavisi öncesi Turner sendromu boy standart sapma skoru

ÖTÖBH: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu

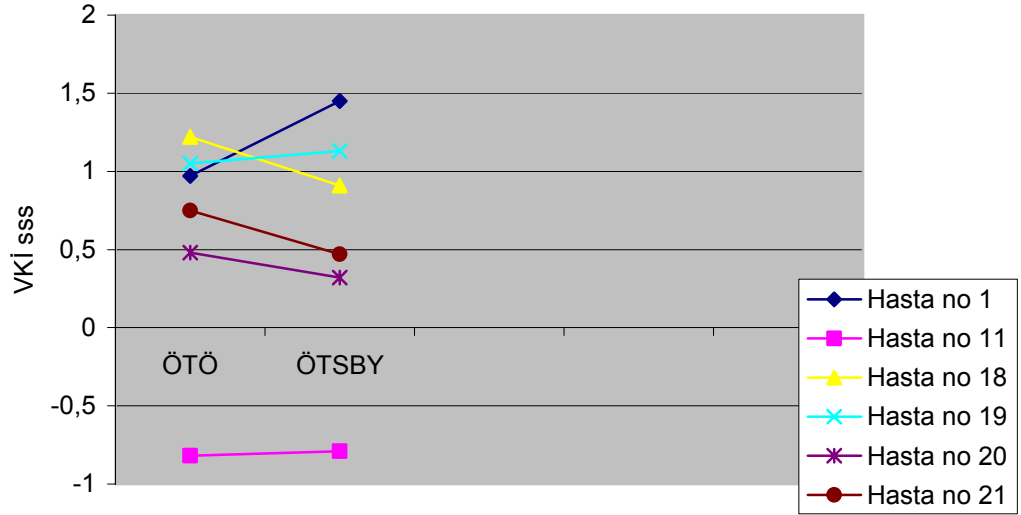
Turner Sendrom'lu hastalardan tablet kullananlar daha eski yıllarda takibe alınanlardır. Bu altı hastanın tümünde tedavi sırasında menarş başlamıştır. Östrojen tablet kullanan hastaların takvim yaşı ve kemik yaşlarına göre telarş ilerleme durumu Şekil-7 ve Şekil-8'de gösterilmiştir. Tablet kullanan Turner sendromlu hastaların tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılında VKİ sss değişimi Şekil-9'da gösterilmiştir. Hastaların östrojen tablet dozları ve telarş evreleri gelişimi Şekil-10'da gösterilmiştir.



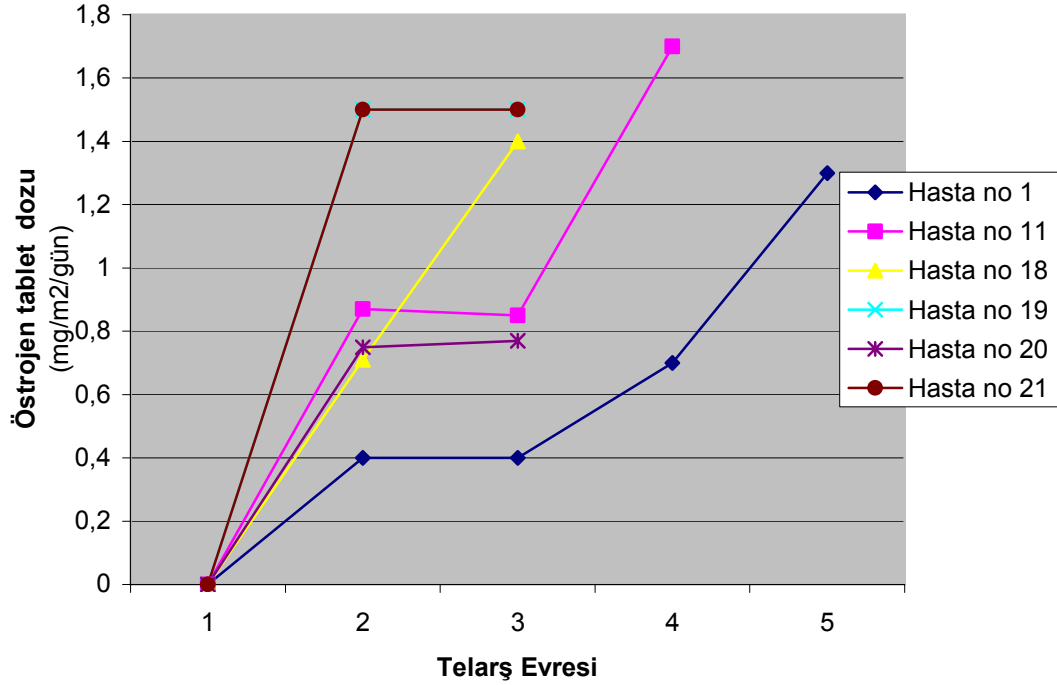
Şekil-7: Östrojen tablet kullanan Turner sendromlu hastaların takvim yaşı ve telarş evresi



Şekil-8: Östrojen tablet kullanan Turner sendromlu kızlarda kemik yaşı ve telarş evresi.



Şekil-9: Östrojen tablet kullanan Turner sendromlu kızlarda östrojen tedavisi öncesi (ETÖ) ve östrojen tedavisi sonrası birinci yılda (ETSBY) VKİ sss.



Şekil-10: Östrojen tablet kullanan Turner sendromlu hastaların ilaç dozları ve telarş evresi.

Hastaların ortalama menarş süresi $1,72 \pm 0,51$ (0,98-2,5) yıl, ortalama menarş yaşı $16,2 \pm 1,56$ (14,75-19) dir. Menarş başladığında tüm hastalarda oral kontraseptiflere geçilmiştir. İki hasta (hasta no 19 ve 21) 2 mg estradiol valerat, 0,5 mg norgestrel içeren preparat, 3 hasta (hasta no 11,18,21) 0,03 mg etinil estradiol ve 3 mg drospirenon içeren preparat, bir hasta (hasta no:1) da 0,02 mg etinil estradiol ve 3 mg drospirenon içeren preparatları kullanmaya başlamışlardır.

TS tanısı ile takip edilen östrojen tablet kullanan hastaların östrojen başlangıcı ile telarş evre 2 meme gelişimi arasındaki süre ortalama $0,46 \pm 0,207$ (0,17-0,75) yıl, telarş evre 2 ve telarş evre 3 arasındaki süre ortalama $0,457 \pm 0,36$ (0,25-1) yıl, telarş evre 3 ve telarş evre 4 arasındaki süre ortalama $0,99 \pm 0,44$ (0,75-1,66) yıl ve telarş evre 4 ve telarş evre 5 arasındaki süre ortalama $0,83 \pm 0,46$ (0,5-1,16) yıldır. Transdermal östrojen kullanan hastalarda; östrojen başlangıcı ile telarş evre 2 arasındaki süre

ortalama $0,396\pm 1,76$ (0,25-0,71) yıl, telarş evre 2 ve telarş evre 3 arasındaki süre ortalama $0,32\pm 0,067$ (0,25-0,43) yıl, telarş evre 3 ve telarş evre 4 arasındaki süre ortalama $0,64\pm 0,52$ (0,27-1,01) yıldır. Telarş evre 5'e ulaşan hasta yoktur. Östrojen tablet ve transdermal östrojen yama kullanan Turner Sendromlu hastaların telarş evrelerinde kullandıkları ortalama ilaç dozları Tablo-3 ve Tablo-4'de gösterilmiştir.

Östrojen tablet ve transdermal östrojen kullanan hastaların östrojen tedavisi başlanması ile püberte evrelerine ulaşmaları arasında geçen süreler, puberte evrelerinde ağırlık, boy ve Turner sendromu boy standart sapma değerleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-3: TS nedeniyle takipli östrojen tablet kullanan hastaların ilaç dozları ve telarş gelişimi.

	Hasta sayısı	ortalama± standart sapma (minumum-maksimum)
Telarş2 sağlayan tablet doz mg/m²	5	0,846±0,40 (0,4-1,5)
Telarş2-telarş3 tabletmg/m²	5	0,98±0,45 (0,4-1,5)
Telarş3-telarş4 tablet mg/m²*	*	*
Telarş4-telarş5 tablet mg/m²*	*	*

*Bu dönemde hastaların bir kısmı farklı oral kontraseptifler kullanmaya başlamışlardır. Bu yüzden ortalama değerleri alınamadı.

Tablo-4: Turner Sendromlu transdermal östrojen kullanan hastaların ilaç dozları ve telarş gelişimi.

	Hasta sayısı	ortalama± standart sapma (minumum-maksimum)
Östrojen başlanması telarş2 sağlayan transdermal doz µg/m²	6	3,04±1,0 (1,65-4)
Telarş2-telarş3 transdermal doz µg/m²	6	5,23±1,92 (3,06-7,75)
Telarş3-telarş4 transdermal doz µg/m²	2	6,27±3,78 (3,6-8,95)

Tablo-5: Turner Sendrom'lu hastaların östrojen başlangıcı ve puberte evreleri arasındaki süre ve puberte evrelerinde ağırlık ve boy standart sapma skorları.

	Östrojen tablet kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	Transdermal östrojen kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks
Östrojen başlangıcı telarş 2 süre (yıl)	5 0,48 0,17-0,75	6 0,32 0,25-0,71
Östrojen başlangıcı telarş 3 süre (yıl)	5 0,73 0,67-1,17	7 0,79 0,5-1,08
Östrojen başlangıcı telarş4 süre (yıl)	5 1,83 1,0-2,39	2 1,25 1,0-1,5
Telarş 2 ağırlık sss	5 -1,17 (-2,51)-(-,037)	6 -1,14 (-3,53)-0,23
Telarş 2 boy sss	5 -3,32 (-4,03)-(-2,97)	6 -2,7 (-5,1) - (-1,64)
Telarş2 turner boy sss	5 0,56 0,12-1,30	6 1,21 (-1,01)-2,20
Telarş3 ağırlık sss	5 -1,65 (-2,85)-(-0,62)	7 -0,82 (-3,76)-0,24
Telarş3 boy sss	5 -3,06 (-4,07)-(-2,72)	7 -2,58 (-4,88)-(-1,61)
Telarş3 TS sss	5 0,9 (-0,90)-1,45	6 1,38 (-0,73)-2,12
Telarş4 ağırlık sss	5 -0,79 (-3,5)-(-0,23)	2 -0,54 (-0,56)-(-0,52)
Telarş4 boy sss	5 -2,76 (-3,82)-(-2,43)	2 -2,17 (-2,58)-(-1,76)
Telarş4 TS boy sss	5 0,88 (-0,07)-1,64	2 1,65 1,01-2,29

Östrojen tedavisine alınan hastalar, bir yılın sonunda değerlendirildiğinde; östrojen tablet kullanan 6 hastanın biri telarş evre 4'e geriye kalan 5 hasta telarş evre 3'e ulaşmıştır. Östrojen tablet kullanan hastaların östrojen tedavisi öncesi ve birinci yılın sonundaki kemik yaşı, büyüme hızı, büyüme hormonu ve östrojen tablet dozları Tablo-6'da gösterilmiştir. Östrojen tablet tedavisi kullanan hastaların birinci yılda kullandıkları östrojen tablet dozu ortalama $0,034 \pm 0,01$ (0,02-0,04) mg/kg/gün, $1,40 \pm 0,86$ (0,5-2,99) mg/m²/gündür.

Transdermal östrojen alan yedi hastanın beş tanesi bir yılını doldurmuştur. Bu hastaların biri tedavisinin yedinci ayını diğeri ise tedavisinin sekizinci ayını doldurmuştur ve her ikisi de telarş evre 3'e ulaşmışlardır. (8 ve 15 numaralı hastalar). Transdermal östrojen tedavisi öncesi ve birinci yılın sonundaki kemik yaşı, büyüme hızı, büyüme hormonu ve transdermal östrojen dozları Tablo-7'de gösterilmiştir. Transdermal östrojen yama kullanan hastaların birinci yılda kullandıkları transdermal östrojen salınım dozu ortalama $0,13 \pm 0,035$ (0,10-0,20) µg/kg/gün, $4,39 \pm 1,06$ (3,12-6,2) µg/m²/gündür.

Tablo-6: Turner sendromlu östrojen tablet kullanan hastaların birinci yıl sonunda büyüme hızı ve kemik yaşı ilerleme durumu.

Hasta no	ÖTÖ YBH	ÖTS YBH	ÖÖBH SÜRE yıl	ÖTÖ BHD mg/kg /hft	ÖTS BHD mg/kg /hft	ÖTS BY ΔKY	ÖTBD mg/kg/gün	ÖTBD mg/m2/gün	ÖTS BY TE
1	5,3	5.25	6.32	0,29	0,25	1.5	0.044	0.5	4
11	3,8	3.8	4.66	0,29	0,28	2.0	0.025	0.86	3
18	5,7	9.5	0.5	0,29	0,28	1.75	0.03	1.05	3
19		2.7	0.0		0,28	1.0	0.045	1.5	3
20	5,1	3.9	2.6	0,20	0,17	1.0	0.02	2.99	3
21		3.5	0.0		0,38	1.25	0.04	1.5	3

ÖTÖYBH: Östrojen tedavisi öncesi yıllık büyüme hızı

ÖTSYBH: Östrojen tedavisi sonrası yıllık büyüme hızı

ÖÖBHSÜRE: Östrojen tablet kullanımı öncesi büyüme hormonu kullanım süresi

ÖTÖBHD: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu kullanım dozu

ÖTSBHD: Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu kullanım dozu

ÖTSBYΔKY: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda kemik yaşı değişimi

ÖTBD: Östrojen tablet dozu

ÖTSBYTE: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda telarş evresi

Tablo-7: Turner sendromlu transdermal östrojen kullanan hastaların birinci yıl sonunda büyüme hızı, puberte evresi (telarş) ve kemik yaşı ilerleme durumu.

Hasta no	ÖT Ö YBH Cm /yıl	ÖTS YBH cm/ yıl	ÖÖBH SÜRE yıl	ÖÖB HD mg/ kg/ hft	ÖTSY BHD mg/kg /h	ÖTSB Y ΔKY	ÖTDD µg/kg/g	ÖTDD µg/m2 /g	ÖTS BYTE
2	5,5	7,5	1,63	0,22	0,22	0,5	0,1	3,12	4
3		8,5	0		0,21	0,5	0,1	3,26	3
8*		4,45	0		0,31	0,85	0,15	4,45	3
12	5,2	5	2	0,18	0,21	0,5	0,12	4,2	3
15**		6,3	0		0,31	0,75	0,16	5,2	3
16	4,2	6	1,34	0,24	0,22	0,66	0,2	6,2	3
17	4	4,6	2,26	0,28	0,30	0,5	0,14	4,35	3

(*) Hastanın takip süresi toplam yedi aydır. Son kontrol tarihine göre aylık ortalama değerler alınmış ve bir yıllık değerler öngörülmüştür.

(**) Hastanın takip süresi toplam sekiz aydır. Son kontrol tarihine göre aylık ortalama değerler alınmış ve bir yıllık değerler öngörülmüştür.

ÖTÖYBH: Östrojen tedavisi öncesi yıllık büyüme hızı

ÖTSYBH: Östrojen tedavisi sonrası yıllık büyüme hızı

ÖÖBHSÜRE: Östrojen tablet kullanımı öncesi büyüme hormonu kullanım süresi

ÖTÖBHD: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu kullanım dozu

ÖTSBHD: Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu kullanım dozu

ÖTSBYΔKY: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda kemik yaşı değişimi

ÖTDD: Östrojen transdermal dozu

ÖTSBYTE: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda telarş evresi

Transdermal östrojen ve östrojen tablet kullanan Turner sendromlu hastalar arasında; östrojen tedavisine başlanma takvim yaşı (p=0,36), kemik yaşı (p=0,73), ağırlık sss (p=1), boy sss (p=0,29), östrojen tedavisi başlandığında Turner sendromuna özel boy sss (p=0,62), VKİ sss (p=0,44) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8).

Östrojen tablet ve transdermal östrojen kullanan TS'lu hastalar; östrojen tedavisi sonrası yıllık büyüme hızı ve kemik yaşlarında ilerleme açısından transdermal grubunda bir yılını tamamlayan yeterli hasta olmadığından karşılaştırılamamıştır (Tablo-8).

TS ile takip edilen iki grupta; tedavi başlangıcında ve en son bakılan kemik yaşları belirlenmiş, Takvim yaşında (TY) ilerlemenin, kemik yaşında (KY) ilerleme oranına bakılmıştır ($\Delta TY/\Delta KY$). Transdermal östrojen kullananlarda bu oran ortanca değeri, 1,51 (0,63-2,16), tablet kullananlarda 0,54 (0,50-1,42) saptanmıştır. Karşılaştırıldıklarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,008$) (Tablo-8).

TS nedeniyle takip edilen östrojen tablet ve östrojen yama kullanan hastalar grupları arasında; tedavi öncesi büyüme hormonu kullanım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,44$). Östrojen tedavisi öncesi kullanım dozları açısından hasta sayıları yeterli olmadığından istatistik yapılamamıştır. Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda ortalama büyüme hormonu kullanım dozları karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,83$) (Tablo-8).

Turner sendromu nedeniyle takip edilen tüm hastalardan östrojen tedavisinin birinci yılını tamamlayan 11 hastanın östrojen tedavisi öncesi ve östrojen tedavisinin birinci yılında Turner Sendromuna özel boy sss yüzde değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,009$). Hastaların; östrojen tedavisi öncesi ve tedavinin birinci yılında VKİ sss yüzde değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,35$) (Tablo-9).

TS nedeniyle takip edilen tüm hastaların tedavi ile puberte evresinde ve kemik yaşlarındaki ilerleme durumunu Tablo-10'da, telarş evrelerinde gonadotropin ve östradiol değerlerini Tablo-11'de ve pelvik ultrasonografilerini Tablo-12'de görebiliriz.

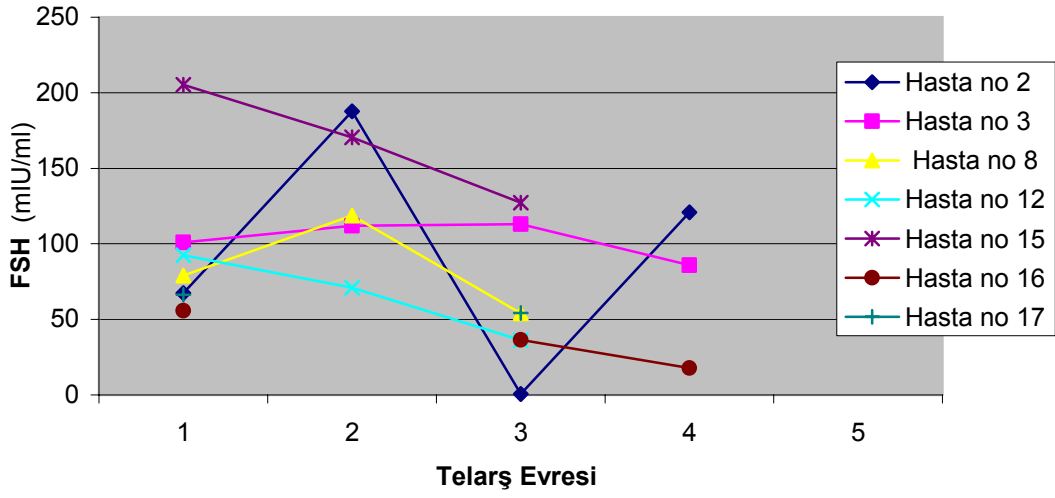
Tablo-8: Turner sendromlu tablet ve transdermal kullanan hasta grupları.

	Östrojen tablet kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	Tranndermal östrojen kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	P değeri (<0,05 anlamlı)
Östrojen başlandığında Ağırlık sss	6 -1,22 (-2,88)-(0,89)	7 -1,25 (-3,29)-0,020	1
Östrojen başlandığında Boy sss	6 -3,82 (-4,6)-(-3,17)	7 -3,29 (-5,13)-(-1,54)	0,29
Östrojen başlandığında takvim yaşı	6 14,42 12,55-17,33	7 13,77 11,13- 15,62	0,36
Östrojen başlandığında kemik yaşı	6 11 10,5-14	7 12 10-12,5	0,73
Östrojen başlandığında TS boy sss	6 0,47 (-1,26)-1,25	7 0,52 (-1,2)-2,2	0,62
Östrojen tedavisi öncesi vücut kitle indeksi sss	6 0,86 ((-0,82)-1,22)	7 0,18 ((-0,35)-1,19)	0,44
Birinci yıl sonunda TS boy sss	6 0,78 -0,90-1,59	5 1,96 0,50-2,45	-
Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda vücut kitle indeksi sss	6 0,69 ((-0,79)-1,45)	5 0,99 ((-0,58)-1,35)	-
Birinci yıl sonu ΔKY	6 1,37 1-2	5 0,50 0,50-0,66	-
Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu dozu (mg/kg/hafta)	5 0,29 0-29	4 0,23 0,18-0,28	-
Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu dozu (mg/kg/hafta)	6 0,28 0,17-0,38	7 0,22 0,21-0,31	0,83
Östrojen öncesi büyüme hormonu kullanım süresi (yıl)	6 2,58 0-6,3	7 1,34 0-2,26	0,44
Östrojen tedavisi sonrası yıllık büyüme hızı (cm)	6 3,85 2,7-9,5	7 6 4,45-8,8	1,38
Östrojen başlanması ve son kontrol arasında ΔTY/ΔKY	6 0,54 0,50-1,42	7 1,51 0,63-2,16	0,008

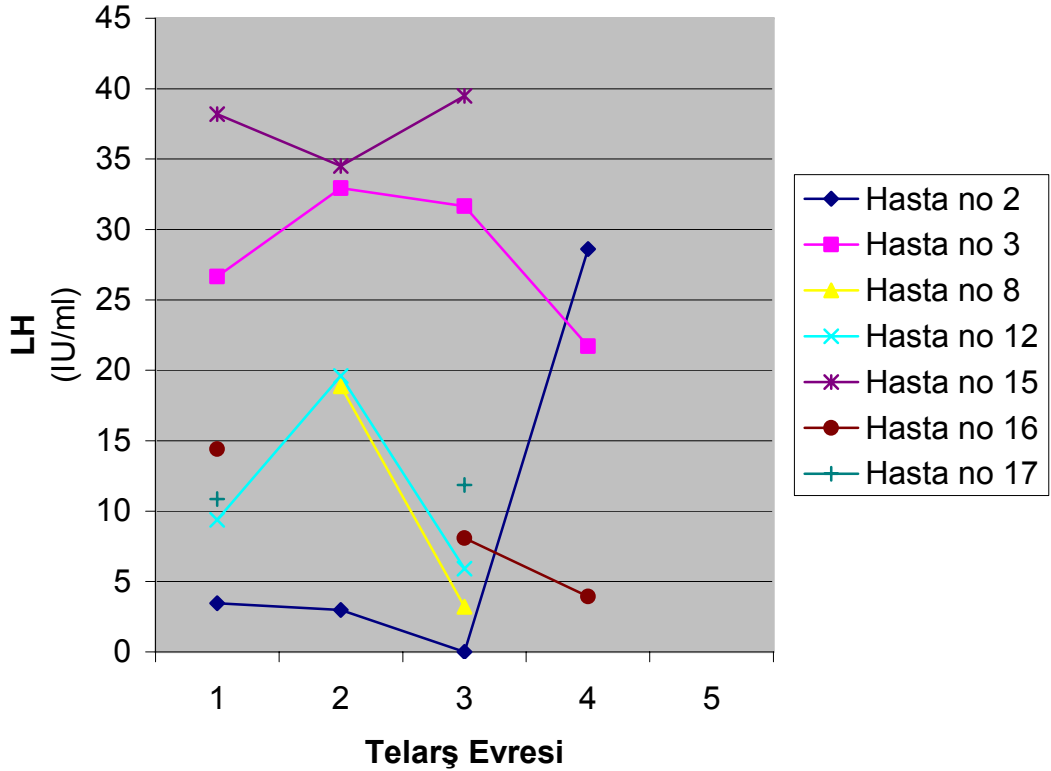
Tablo-9: Turner sendromlu tablet ve transdermal kullanan hastaların TS boy sss ve VKİ sss yüzde değişimleri.

	Östrojen tablet kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	Transdermal östrojen kullanan Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	Toplam Hasta sayısı (n) Medyan min-maks	P değeri (<0,05 anlamlı)
Östrojen tedavisi öncesi ve tedavisinin birinci yılında TS boy sss yüzde değişimi	6 -0,14 ((-4,1)-0,27)	5 1,08 (0,09)-1,35)	11 0,09 ((-4,1)-1,35)	0,009
Östrojen tedavisi öncesi ve tedavisinin birinci yılında VKİ sss yüzde değişimi	6 -0,14 ((-0,37)-0,49)	5 0,62 (0,13-9,20)	11 0,13 ((-0,37)-9,20)	0,35

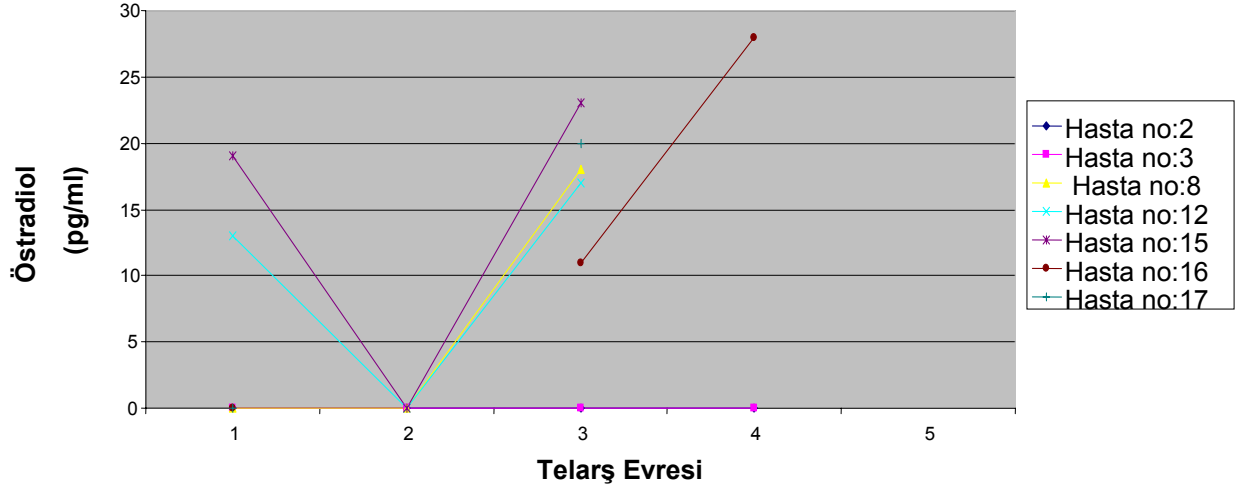
TS'lu hastaların hormonal, biyokimyasal ve ultrasonografik takipleri dosyalardan incelenmiştir. Tablet kullanan grup daha eski yıllarda takibe alınan hastalar olduğundan kısıtlı sayıda veriye ulaşılmıştır. Verilerine ulaşılabilen hastaların değerleri Tablo-11'de ve Tablo-12'de gösterilmiştir. Transdermal östrojen kullanan hastaların FSH, LH ve östradiol düzeylerine ulaşılmıştır. Tedavi öncesi FSH ortalama $68,9 \pm 26,48$ mIU/ml (20,53-101,0), LH ortalama $18,82 \pm 12,3$ mIU/ml (3,45-38,2), telarş evre 2'de FSH ortalama $132,2 \pm 46,98$ mIU/ml (71,05-187,7), LH $21,5 \pm 12,5$ mIU/ml (2,99-34,5), telarş evre 3 FSH $56,44 \pm 40,63$ mIU/ml (0,66-127,9), LH $15,04 \pm 13,59$ mIU/ml (3,21-39,5), östradiol 20 ± 3 (17-23) olarak saptanmıştır. Telarş 4 'de bir hastanın FSH, LH ve östradiol değeri vardır. Östrojen tedavisi başlanmadan önce ve telarş evre 2'deki östradiol değerleri <10 pg/ml olarak verildiği için hastalarda östradiol düzeyleri ortalamaları verilememiştir. Transdermal östrojen kullanan hastaların telarş evrelerine göre FSH düzeyleri Şekil-11'de, LH düzeyleri Şekil-12'de ve östradiol (E2) düzeyleri Şekil-13'de gösterilmiştir.



Şekil-11: Transdermal östrojen yama kullanan Turner Sendromlu hastaların telarş evresi ve FSH düzeyleri



Şekil-12: Transdermal östrojen yama alan Turner Sendromlu hastaların telarş evresi ve serum LH Düzeyi.



Şekil-13: Transdermal Östrojen Alan Hastaların Telaş Evresi ve Serum Östradiol Düzeyi

Tablo-10: Turner sendromlu hastaların puberte evreleri ve kemik yaşlarının ilerleme durumu.

Hasta No	ÖTÖTY	ÖTÖKY	ÖTÖPE Telarş	ÖTÖPubik kılanma	Son kontrolde yaş	Son kontrolde Telarş	Son kontrolde pubik kılanma	Östrojen Kullanma Süresi	Kemik yaşı son bakıldığında takvim yaşı	Son kemik yaşı	ΔTY/ ΔKY	Kulandığı östrojen formu	Menarş	Östrojen başlangıcından menarşa büyüme
1	12,58	10,5	1	1	14,75	5	4	2,17	14,75	14,5	0,54	Tablet	Var	8
2	11,13	10,5	1	?	12,16	4	3	1,03	12,16	11	2,06	Transdermal	Yok	
3	13,77	12	1	?	14,85	3	?	1,08	14,85	12,6	2,16	Transdermal	Yok	
8	15,07	10	1	3	15,62	3	3	0,55	15,62	10,5	1,1	Transdermal	Yok	
11	13,66	11	1	2	16,16	5	5	2,5	15,66	15	0,5	Tablet	Var	8,7
12	12,5	12,5	1	3	13,53	3	3	1,03	13,53	13	2,06	Transdermal	Yok	
15	15,62	12,5	1	2	16,25	3	3	0,63	16,25	13	0,63	Transdermal	Yok	
16	11,34	11,5	1	2	12,85	4	3	1,51	12,85	12,5	1,51	Transdermal	Yok	
17	14	12	1	1	15,01	3	1	1,01	14,74	12,5	1,48	Transdermal	Yok	
18	15	11	1	1	17,08	4	4	2,08	16,83	14,5	0,52	Tablet	Var	11,8
19	14,66	14	1	2	16,08	4	3	1,42	16,08	15	1,42	Tablet	Var	3,9
20	14,18	12	1	2	16,57	4	5	2,39	16,57	14	0,98	Tablet	Var	4,9
21	17,33	11	1	2	19,20	3	3	1,87	19,20	14	0,55	Tablet	Var	6

TS:Turner Sendromu

ÖTÖPE: östrojen tedavisi öncesi puberte evresi

ÖTÖTY:Östrojen tedavisi öncesi takvim yaşı

ÖTÖKY: Östrojen tedavisi öncesi kemik yaşı

ÖTÖ: Östrojen tedavisi öncesi

ΔTY/ ΔKY: Takvim yaşı farkı/ Kemik yaşı farkı

Tablo-11: Turner sendromlu hastaların telarş evrelerinde hormonal değerleri.

Hasta No	ÖÖFSH	T2FSH	T3FSH	T4FSH	T5FSH	ÖÖLH	T2LH	T3LH	T4LH	T5LH	ÖÖE2	T2E2	T3E2	T4E2	T5E2
1	-	-	-	-	-	--	-	-	-	-	--	-	-	-	-
2	67,46	187,7	0,66	120,8		3,45	2,99	<0,07	28,62		<10	<10	<10	<10	
3	101	112	113	85,85		26,65	32,93	31,67	21,72		<10	<10	<10	<10	
8	79	118,85	54				18,86	3,21			<10	<10	18		
11			1,07	69,07	24,39			0,28	21,52	9,08			73	<10	30
12	92,49	71,05	36,17			9,38	19,6	5,91			13	<10	17		
15	205,3	170,45	127,3			38,2	34,5	39,5			19	<10	23		
16	55,81		36,39	17,87		14,4		8,09	3,93		<10		11	28	
17	66,4		54,25			10,85		11,86			<10		20		
18		0,38					0,07					41			
19			0,8					0,08					73		
20	60	-	6,44	-	-	7,2	-	3,29	-	-	10	-	71	-	-
21	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ÖÖFSH: Östrojen tedavisi öncesi FSH
ÖÖLH: Östrojen tedavisi öncesi LH
ÖÖE2: Östrojen tedavisi öncesi östradiol
T2: Telarş evre 2
T3: Telarş evre 3
T4: Telarş evre 4
T5: Telarş evre 5

Tablo-12: Turner sendromlu hastaların pelvik ultrasonografileri.

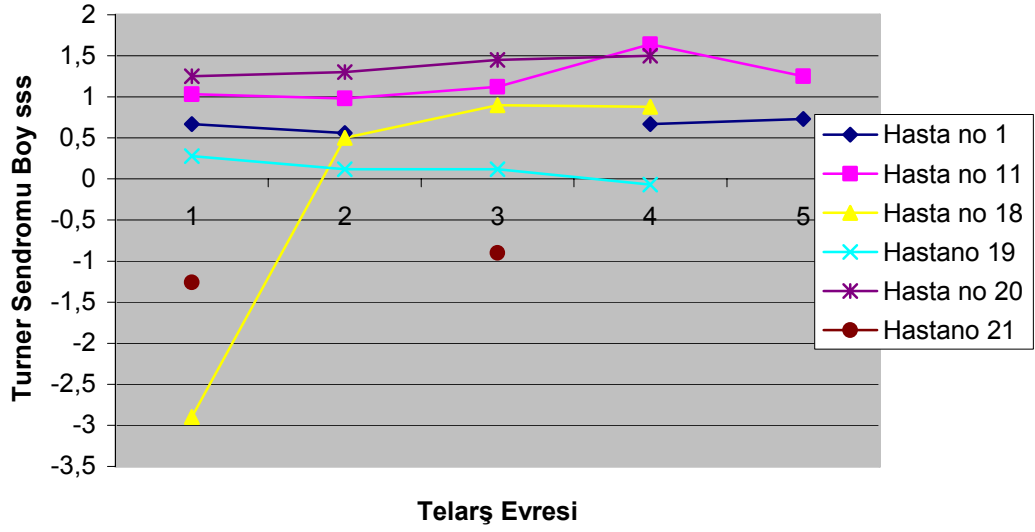
Hasta No	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası birinci	Tedavi sonrası ikinci
1	--	Uterus 25*14*41mm, sağ over 16*10 mm, sol over görüntülenemedi	
2	uterus ve overler görüntülenemedi.	Uterus 40*22*7 mm sağ over 7*5*4 mm, sol over 8*8*5 mm	Uterus 33*15*9 mm, overler görüntülenemedi
3	Uterus 22*6*9 mm Sağ over 8mm, sol over görüntülenemedi	Sağ over 19*12mm, sol over 19*16 mm Uterus boyutları 33*16*32 mm	
8	Vajen rudimenter over ve uterus görüntülenemedi		
11	Uterus ve overler görüntülenemedi.	Uterus 48*45*27 mm overlerde follikül kistleri saptandı.	
12	Uterus 35*5 mm, sağ over 11*4mm, sol over10*4 mm		
15	Uterus 21*19*4 mm, sağ over19*10mm sol over 16*10mm		
16		Uterus 31*8mm overler görüntülenemedi	
17	Uterus ve overler görüntülenemedi	Uterus 24*6 mm overler görüntülenemedi	
18	Uterus uzun aksı 21 mm hipoplazik overler görüntülenemedi		
19			
20			
21	Uterus 17*26*56 mm, overler görüntülenemedi		

TS'lu östrojen tablet kullanan 6 hastadan 5 tanesi nihai boylarına ulaşmışlardır (Tablo-13). Nihai boyları ortalama $143,3 \pm 3,8$ cm (138,5-146,7), nihai boy TS özel sss $0,59 \pm 0,927$ (-0,68-1,5), hedef boy, nihai boy farkı $11,62 \pm 3,35$ (8,0-15,6) bulunmuştur. Şekil-14'de östrojen tablet kullanan TS'lu hastaların telarş evreleri ve TS özel boy standart sapma skorları gösterilmiştir. Tablet kullanan TS'lu hastalardan yalnız bir tanesi nihai boyuna ulaşmamış bu hastanın son kontroldeki kemik yaşı ve boyuna göre öngörülen boyu 142,3 cm, TS özel boy sss ise (-0,17) ve hedef boy, öngörülen boy farkı 6,7 cm olarak hesaplanmıştır.

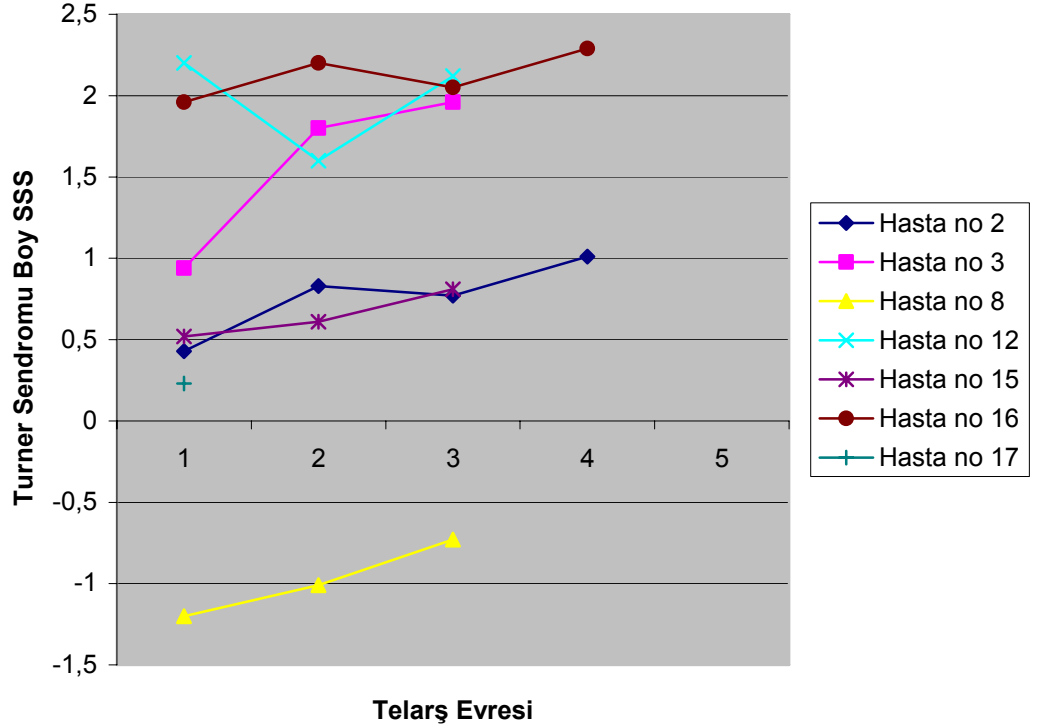
TS'lu transdermal östrojen yama tedavisi kullanan grupta nihai boya ulaşan hasta yoktur. Şekil-15'de transdermal östrojen kullanan TS'lu hastaların telarş evreleri ve TS özel boy standart sapma skorları gösterilmiştir. Hastaların son kontrollerindeki kemik yaşlarına göre öngörülen boyları hesaplanmıştır. Hastaların öngörülen boyları ortalama $149,1 \pm 3,6$ (144,8-154,8) , TS özel boy sss ortalama $0,84 \pm 0,49$ (0,26-1,63) ve hedef boy, öngörülen boy farkı $11,9 \pm 5,05$ (5,7-19,5) olarak hesaplanmıştır (Tablo-13).

TS'lu hastaların takipleri boyunca, her iki grupta da herhangi bir istenmeyen etki ile karşılaşıldığı bildirilmemiştir. TS'lu hastalardan transdermal östrojen kullanan grupta östrojen tedavisi öncesi ortalama AST değeri $23,85 \pm 2,11$ (20-27) IU/L , ALT değeri $14,57 \pm 2,81$ (11-18) IU/L olarak bulundu. Transdermal preparat kullanan hastaların takipleri boyunca bakılan tüm değerlerinin ortalaması alınmış ve tüm hastalarda ortalama AST $22,14 \pm 3,23$ (17-26) IU/L, ALT $14,85 \pm 2,41$ (11-18) IU/L olarak bulunmuştur.

TS'lu hastaların tablet ve transdermal östrojen kullanan her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi süresince bakılan sonuçlarına pelvik ultrasonografi sonuçları Tablo-12'de verilmiştir. Üç hastanın (2,11,17 numaralı hastalar) tedavi öncesi ve sonrası pelvik ultrasonografi sonuçlarına ulaşıldı. Tedavi öncesi üç hastada da uterus görüntülenemezken tedavi sonrasında uterus görüntülenebilir duruma gelmiştir.



Şekil-14: Tablet kullanan Turner sendromlu hastalarda boy sss ve telarş evresi.



Şekil-15: Transdermal östrojen yama kullanan Turner sendromlu hastalarda boy standart sapma skoru ve telarş evresi.

Tablo-13: Turner sendromlu hastaların hedef boy, nihai boy ve öngörülen boyları.

Hasta No	Hedef boy	Hedef boy sss	Nihai boy	Nihai boy sss	Nihai boy tsss	Hedef boy nihai boy farkı	Son kontroldeki boy	Son kontroldeki boy sss	Son kontroldeki Turner boy sss	Son kemik yaşına göre öngörülen boy	Öngörülen boy Turner sss	Hedef boy Öngörülen boy farkı
1	149	-2,18					140	-3,34	0,73	142,3	-0,17	6,7
2	156	-1,10					133	-2,58	1,01	144,8	0,26	11,2
3	164	0,14					147	-2,27	1,96	154,8	1,63	9,2
8	154	-1,41					131,6	-4,88	-0,73	146,8	0,53	7,2
11	161	-0,33	145,4	-2,73	1,25	15,6						
12	157	-0,95					145	-2,10	2,4	151,3	1,15	5,7
15	162	-0,17					143	-3,05	0,81	148,3	0,73	13,7
16	168,5	0,75					144	-1,76	2,29	151,7	1,20	16,8
17	165,5	0,29					138,6	-3,71	0,5	146	0,42	19,5
18	160	-0,48	146,3	-2,62	0,95	13,7						
19	151	-1,87	138,5	-3,82	-0,07	12,5						
20	155	-1,25	146,7	-2,43	1,5	8,3						
21	148	-2,35	140	-3,57	-0,68	8						

SSS: Standart sapma skoru

Turner Sendromu Dışındaki Hastalarda Sonuçlar

Bu çalışmada TS dışındaki hasta grubu heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Bu gruptaki 11 hastanın 3'ü hipogonadotropik hipogonadizm, geriye kalan 8 hasta hipergonadotropik hipogonadizm olarak sınıflandırıldı. Yirmidört hastanın, 13 tanesi Turner sendromu , 3 tanesi hipogonadotropik hipogonadizm diğer 8 tanesi hipergonadotropik hipogonadizm olarak tanı almıştı. Hipogonadotropik hastaların 1 tanesi büyüme hormonu ve gonadotropin eksikliği olan ve erkek kardeşi de çoklu hipofizer hormon eksikliği tanısı olarak tedavi edilmiş olan hastaydı (hasta no:14). İzole hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmisi olan 23 numaralı hasta; Kallman Sendromu olarak tanımlandı , 7 numaralı hasta ise Kallman dışı hipogonadotropik hipogonadizm olarak tanımlandı, koku alma problemi olmayan hastanın birinci derece kuzenine de başka bir merkezde hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle tedavi başlanmıştı. Her üç hastaya da tedavi öncesi LHRH stimülasyon testi yapılmış ancak pubertal yanıt alınamamıştı (Tablo-14).

Hipergonadotropik hipogonadizm olarak sınıflandırılan hastalardan 10 ve 13 numaralı hastaların Turner sendromuna ait bulguları mevcut olmasına rağmen kromozom analizi tamamlanmamıştır, bu yüzden hastalar Turner sendromu olarak sınıflandırılmadı. 9 ve 22 numaralı hastalar 45X0/46XY mikst gonadal disgenezi tanısı almış ve bebeklik döneminde gonadektomi yapılmıştır, 4 numaralı hasta Turner Sendromu fenotipinde olan ve kromozom analizi 46 XY olarak belirlenen 46 XY gonadal disgenezi tanısı alan hastadır. Çocuk immünoloji tarafından Kostman sendromu olarak takip edilen ve hipogonadizm nedeniyle konsülte edilen 24 numaralı hastanın kromozom analizi 46XX olarak sonuçlanmış, hastada primer over yetmezliği düşünülmüştür. Literatürde iki hastalığın birlikteliğine rastlanmamıştır. Beş numaralı hastada idiopatik primer over yetmezliği , 6 numaralı hastada kromozom analizi 46XX hipergonadotropik hipogonadizm yanında Turner fenotipi, bilateral sensörinöral işitme kaybı, pelvikaliektazi saptanmıştır; hastada Noonan sendromu tanısı düşünülmektedir (Tablo-13).

Hastalardan 5'i (4, 5, 9, 22, 23 numaralı hastalar) östrojen tablet, 6 tanesi (6, 7, 10, 13, 14, 24 numaralı hastalar) ise transdermal östrojen yama kullanmışlardı. Hastaların puberte evrelerinde ilerleme durumu ve kullandıkları tablet ve transdermal östrojen preparatları Tablo-15'de verilmiştir. Verilerin değerlendirildiği tarihte bir hasta (hasta numarası 6) telarş evre 2 'de, 5 hasta (5, 10, 13, 14, 24) evre 3'de, dört hasta (4, 7, 9 ve 22) telarş evre 4'te bir hasta (23) telarş evre 5'e ulaşmışlardı. Bir hastada (9 numara) menarş başlamış ve döngüsel östrojen progesteron replasman tedavisine geçilmişti.

Turner sendromu dışındaki tanılarla takip edilen hastaların nihai boylarına ulaşanların hedef boy nihai boy farkı ve nihai boya henüz ulaşmamış olanlarda son kontroldeki kemik yaşı ile hesaplanan öngörülen boy; hedef boy, öngörülen boy farkları Tablo-16'da gösterilmiştir. Dört hasta ; (9,10,13,14 ve 22 numaralı hastalar) büyüme hormonu kullanmaktaydı. Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu kullanma süreleri Tablo-14'de gösterilmiştir.

Hastaların takipleri süresince bakılan hormon düzeyleri ve pelvik ultrasonografileri Tablo-17 ve Tablo-18'de gösterilmiştir. İki hastanın tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografilerinde (7 ve 22 numaralı hastalar) uterus boyutlarında artma gözlenmiştir.

TS dışındaki hastalarda tablet kullanan hastalardan bir tanesinin östrojen tedavisi öncesi karaciğer enzimleri düzeylerine ulaşılmış AST:22 IU/L, ALT:18 IU/L olarak saptanmıştır. Östrojen sonrası üç hastanın AST ortalaması $17,33 \pm 3,05$ (14-20) IU/L, ALT ortalaması $14,33 \pm 3,05$ (11-17) IU/L saptanmıştır. Transdermal östrojen preparatı kullanan hastalardan beşinin tedavi öncesi AST değerleri ortalama $26,25 \pm 4,19$ (22-32) IU/L, ALT ortalama $14 \pm 4,08$ (11-20) IU/L'dir. Takiplerde AST ortalama $25,2 \pm 5,26$ (20-33) IU/L ALT ortalama $13,6 \pm 6,10$ (8-24) IU/L 'dur.

Tablo-14: Turner Sendromu dışındaki tanılarla östrojen replasman tedavisi öncesi özellikleri.

Hasta No	Tanı	Kromozom Analizi	ÖTÖPE Telarş	ÖTÖTY	ÖTÖKY	ÖTÖASSS	ÖTÖBSSS	Takip Süresi	BH kullanımı	ÖTÖBH Kullanım süresi	ÖTSPE Telarş
4	Hipergonadotropik Hipogonadizm *	46XY	1	14,58	11	-0,89	-2,37	2,42	var	0	5
5	Hipergonadotropik Hipogonadizm **	46XX	1	16		-1,42	-2,44	3,22	yok	-	3
6	Hipergonadotropik Hipogonadizm ***	46XX	1	14,77	12	-4,33	-2,49	0,36	yok	-	1
7	Hipogonadotropik Hipogonadizm****	46XX	1	14,68	11	-1,61	-1,78	1,51	yok	-	4
9	Hipergonadotropik Hipogonadizm*****	%93 46XY / %7 45X0	1	13,33	11	-2,17	-1,84	2,58	var	2,07	4
10	Hipergonadotropik Hipogonadizm		1	14,82	10,5	-5,67	-4,77	0,68	var	0	3
13	Hipergonadotropik Hipogonadizm		1	14,91	14,91	-2,62	-1,97	1,3	var	1,36	3
14	Hipogonadotropik Hipogonadizm*****	46XX	1	12,92	11	-2,31	-2,65	1,34	var	0,27	3
22	Hipergonadotropik hipogonadizm*****	45X0/46XY	1	12,75	11	-1,02	-3,13	3,16	var	0	4
23	Kalmansendromu	46XX	1	15,49	13	1,46	1,19	2,17	yok	-	5
24	Hipergonadotropik Hipogonadizm***** (Kostman sendromu ile birlikte)	46XX	1	17,51	13	-1,24	-1,55	0,87	yok	-	3

(*)46 XY gonadal disgenezi

(**)POY: Prematür ovaryen yetmezlik

(***)Escobar sendromu

(****) Normoosmik, izole idiopatik

(*****) Mix gonadal disgenezi

(*****) (Büyüme hormonu eksikliği ile birlikte)

(*****)Kostman sendromu ile birlikte

BH:Büyüme Hormonu

ÖTÖPE: östrojen tedavisi öncesi puberte evresi

ÖTÖTY:Östrojen tedavisi öncesi takvim yaşı

ÖTÖKY: Östrojen tedavisi öncesi kemik yaşı

ÖTÖASSS: Östrojen tedavisi öncesi ağırlık standart sapma skoru

ÖTÖBSSS: Östrojen tedavisi öncesi boy standart sapma skoru

ÖTÖBH: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu

ÖTSPE: Östrojen tedavisi sonrası puberte evresi

Tablo-15: Turner sendromu dışındaki hastaların puberte ve kemik yaşı ilerleme durumu.

Hasta No	ÖTÖTY	ÖTÖKY	ÖTÖPE Telarş	ÖTÖ Pubik kılanma	Son kontrolde yaş	Son kontrolde Telarş	Son kontrolde pubik kılanma	Östrojen Kullanma Süresi	Kemik yaşı son bakıldığında takvim yaşı	Son kemik yaşı	ΔTY/ ΔKY	Kulandığı östrojen formu	Menarş	Östrojen başlangıcından menarşa büyüme
4	14,58	11	1	3	16,41	4	3	1,83	16,41	15	0,38	Tablet	var	8
5	16		1	1	17,22	3	3	1,22				Tablet	yok	
6	14,77	12	1	1	15,31	2	1	0,54				Transdermal	yok	
7	14,68	11	1	1	16,19	4	2	1,51	16,19	13	0,75	Transdermal	yok	
9	13,33	11	1	3	15,91	4	4	2,58	15,91	14,5	0,74	Tablet	var	10,2
10	14,82	10,5	1	1	15,5	3	2	0,68	15,5	11	1,36	Transdermal	yok	
13	14,91	14,91	1	3	16,20	3	3	1,29	16,20	13	0,65	Transdermal	yok	
14	12,92	11	1	1	14,26	3	2	1,34	13,92	11	0	Transdermal	Yok	
22	12,75	11	1	3	15,19	4	5	2,44	15,19	15	0,79	Tablet	var	10,4
23	15,49	13	1	3	17,66	5	4	2,17	17,66	15	1,08	Tablet	var	7
24	17,51	13	1	3	18,38	3	4	0,87	18,22	13,5	1,42	Transdermal	yok	

ÖTÖPE: östrojen tedavisi öncesi puberte evresi

ÖTÖTY: Östrojen tedavisi öncesi takvim yaşı

ÖTÖKY: Östrojen tedavisi öncesi kemik yaşı

ÖTÖ: Östrojen tedavisi öncesi

ΔTY/ ΔKY: Takvim yaşı farkı/ Kemik yaşı farkı

Tablo-16: Turner sendromu dışındaki hastaların hedef boy, nihai boy ve öngörülen boyları.

Hasta No	Hedef boy	Hedef boy sss	Nihai boy	Nihai boy sss	Hedef boy nihai boy farkı	Son kontroldeki boy	Son kontroldeki boy sss	Son kemik yaşına göre öngörülen boy	Öngörülen boy sss	Hedef boy Öngörülen boy farkı
4	160	-0,45	154,5	-1,22	5,5					
5										
6										
7	160	-0,45				156	-1,03	161,8	-0,17	-1,8
9	161	-0,33	156,5	-1,01	5,5					
10	156	-1,10				136,7	-4,09	148,9	-2,18	7,1
13	159	-0,64				155,6	-1,18	161,4	-0,33	-3,4
14	151	-1,87				147,1	-2,13	157,9	-0,48	-6,9
22	159	-0,64	145,1	-2,71	13,9					
23	158	-0,79	177	2,16	-19					
24	155	-1,25				155	-1,26	158,6	-0,79	-3,6

SSS: Standart sapma skoru

Tablo-17: Turner sendromu dışındaki hastaların hormonal değerleri.

Hasta No	ÖÖFSH	T2FSH	T3FSH	T4FSH	T5FSH	ÖÖLH	T2LH	T3LH	T4LH	T5LH	ÖÖE2	T2E2	T3E2	T4E2	T5E2
4				116,2					52,38		<10				
5	176	16	115,15			32	2,77	32,62			10	44	10		
6	67,09	69,82				32,4	20,97				<10	<10			
7	0,07	0,08	0,09	0,07		<0,07	<0,07	<0,07	<0,07		<10	<10	<10	<10	
9			29,46	31,82				16,82	18,25				78	13	
10	102,59	112,82	70,7			26,39	34,72	26,12			<10	<10	20	20	
13	>150	114,4	>150			42,4	40,76	55			<10	27	<10		
14	0,99	1,23	0,24			<0,07	0,07	<0,07			<10	14	<10		
22															
23	0,43	0,31		0,25		0,07	0,07		0,07		<10	56		34	44
24	45,8	38,9	47,61			13,4	14	20,34			<10	10	20		

ÖÖFSH: Östrojen tedavisi öncesi FSH
ÖÖLH: Östrojen tedavisi öncesi LH
ÖÖE2: Östrojen tedavisi öncesi östradiol
T2: Telarş evre 2
T3: Telarş evre 3
T4: Telarş evre 4
T5: Telarş evre 5

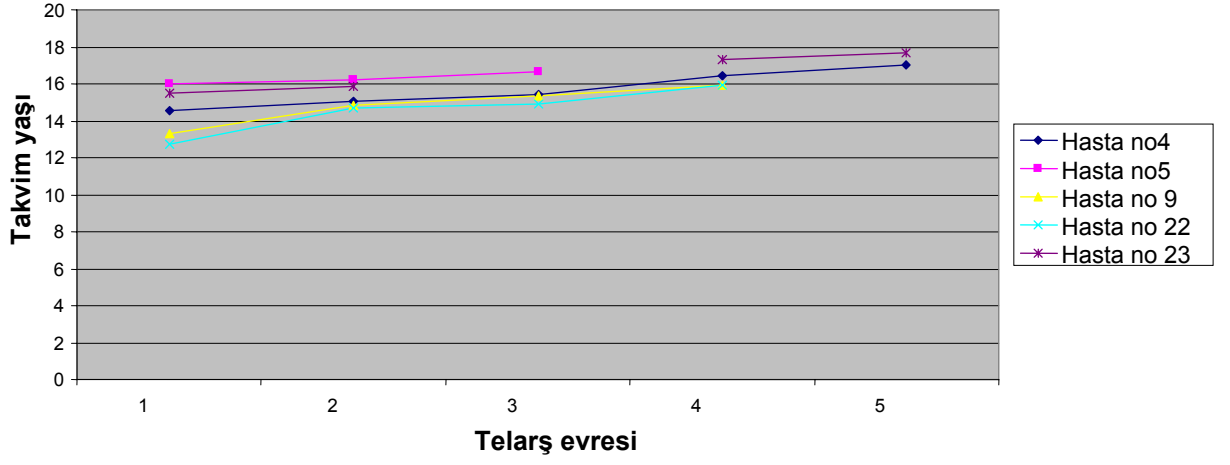
Tablo-18: Turner sendromu dışındaki hastaların pelvik ultrasonografileri.

Hasta No	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası birinci
4		Uterus 30*14*27 mm, gonadlar görüntülenemedi
5		
6	Uterus ve over yaşa göre normal boyutlarda	
7	Uterus 5*6*17 mm sağ over 15*12*22 mm, sol over 12*12*20 mm	Uterus 40*10 mm, sağ over 20*8 mm, sol over 22*10 mm
9		Uterus 16*18*17 mm gonadlar görüntülenemedi
10		
13		Uterus 39*10 mm, overler görüntülenemedi
14		Uterus 27*6 mm, sağ over 34*16 mm, sol over 20*11 mm
22	Uterus ve overler görüntülenemedi	Uterus 20*30*50 mm, gonadlar görüntülenemedi
23	Uterus 12*11*54 mm sağ over 11*19, sol over 10*17 mm	
24		Uterus 38*7 mm, sağ over 16*17*10 mm, sol over 17*9*8 mm

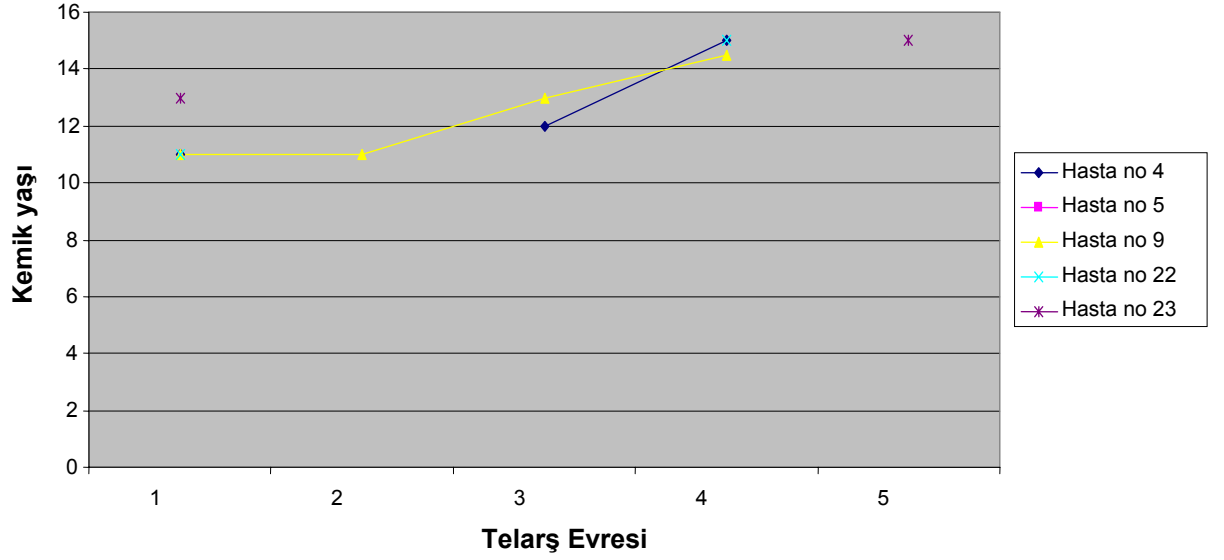
Turner sendromu dışındaki nedenlere bağlı hipogonadizm nedeniyle takip edilen hastalardan; östrojen tablet kullananların takvim yaşı ve kemik yaşları ile telarş ilerleme durumları Şekil-16 ve Şekil-17'de gösterilmiştir. Transdermal östrojen yama tedavisi alan hastaların takvim yaşı ve kemik yaşları ile telarş ilerleme durumları Şekil-18 ve Şekil-19'da gösterilmiştir. Östrojen tablet ve transdermal östrojen yama ile tedavi edilen hastaların ilaç dozları ve telarş ilerleme durumları Tablo-19 ve Tablo-20 'de ve Şekil-20 ve Şekil-21'de gösterilmiştir. Östrojen tablet kullanan hastaların 5 tanesi de birinci yıllarını tamamlamış ve bu hastaların 3'ü (%60) telarş evre 3'e, 1 tanesi %20 telarş evre 2'ye ulaşmışlardır. Diğer bir hasta ise telarş evre 1'de kalmıştır. Hastaların bir yıl boyunca kullandıkları tablet dozu ortalama $0,027 \pm 0,009$ (0,02-0,04) mg/kg/gün, $1,00 \pm 0,29$ (0,75-1,33) mg/m²/gündür. Transdermal östrojen yama kullanan altı hastanın beşi (%83) tedavinin birinci yılını tamamlamıştır. Bir yılını tamamlayan hastaların hepsi telarş evre 3'e ulaşmışlardır. Bir yıl boyunca kullandıkları transdermal östrojen günlük salınım dozu $0,15 \pm 0,018$ (0,14-0,18) µg/kg/gün, $4,86 \pm 0,36$ (4,42-5,25) µg/m²/gündür.

Hastaların birinde (13 numaralı hastada transdermal yamaya bağlı allerjik reaksiyon saptanmış, son kontrolde saptanan bu durumdan sonra tablete geçilmiştir. Kayıtlarda tablet kullanan hastalarda herhangi bir istenmeyen etki saptanmamıştır.

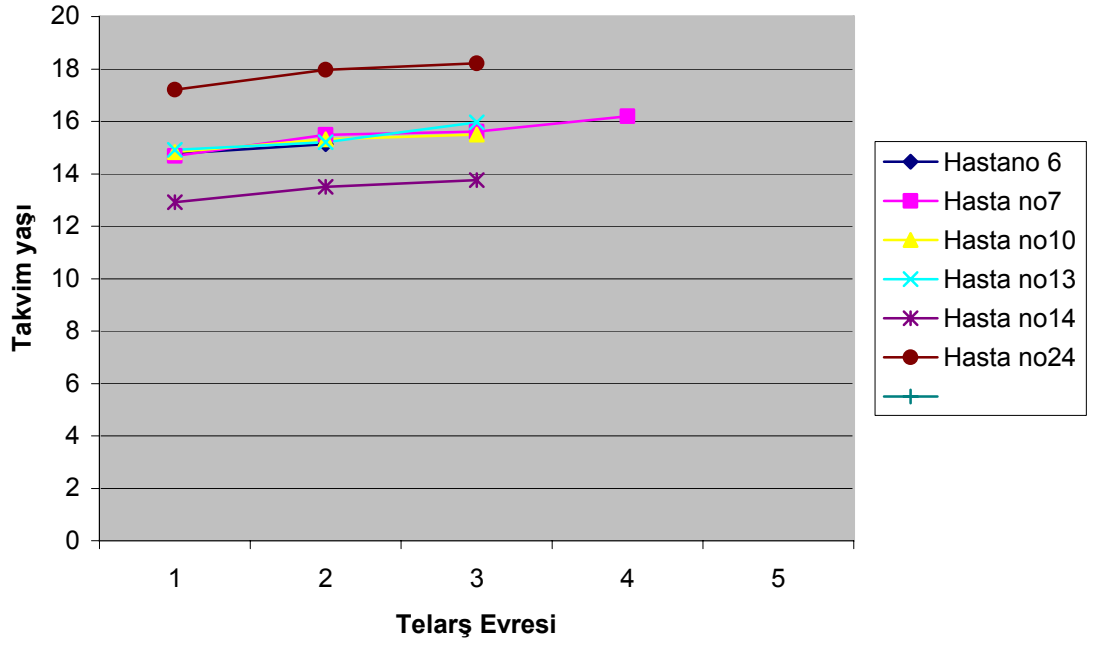
Hastaların arteriel kan basınçları normal düzeylerde seyretmiştir.



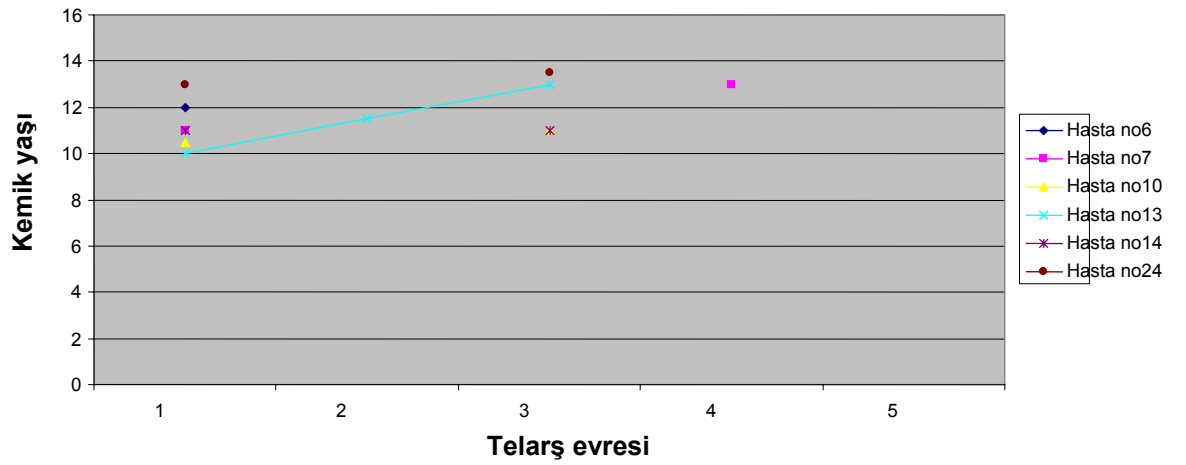
Şekil-16: Östrojen tablet kullanan Turner sendromu dışı hastaların takvim yaşı ve telarş evresi.



Şekil-17: Östrojen tablet kullanan Turner sendromu dışı hastaların kemik yaşı ve telarş evresi.



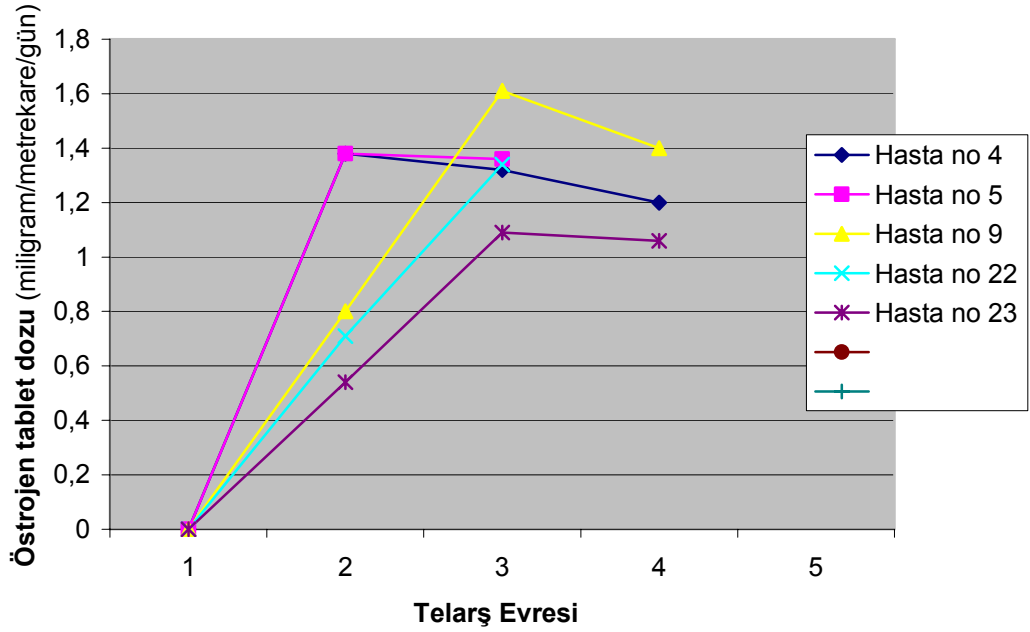
Şekil-18: Transdermal östrojen kullanan Turner sendromu dışı hastalarda takvim yaşı ve telarş evresi.



Şekil-19: Transdermal östrojen tedavisi kullanan Turner Sendromu dışı hastaların kemik yaşı ve telarş evresi.

Tablo-19: Turner sendromu dışında östrojen tablet kullanan hastaların östrojen dozları ve telarş evreleri.

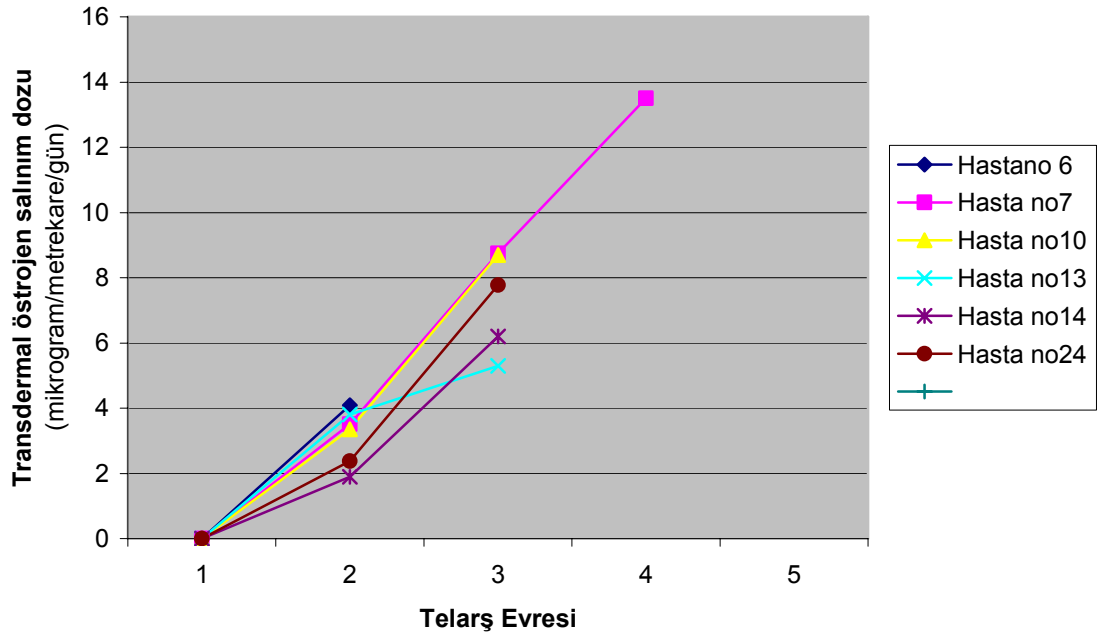
Hasta No	Telarş Evre 2 Östrojen tablet dozu mg/kg	Telarş Evre 2 Östrojen tablet dozu mg/m2	Telarş Evre 3 Östrojen tablet dozu mg/kg	Telarş Evre 3 Östrojen tablet dozu mg/m2	Telarş Evre 4 Östrojen tablet dozu mg/kg	Telarş Evre 4 Östrojen tablet dozu mg/m2
4	0,04	1,38	0,03	1,32	0,03	1,2
5	0,04	1,38	0,04	1,36		
9	0,03	0,80	0,05	1,61	0,04	1,4
22	0,02	0,71	0,04	1,34		
23	0,01	0,54	0,02	1,09	0,02	1,06



Şekil-20: Östrojen tablet kullanan Turner sendromu dışı hastalarda östrojen dozu ve telarş evresi.

Tablo-20: Turner sendromu dışında transdermal östrojen kullanan hastaların östrojen dozları ve püberte evreleri.

Hasta No	Telariş Evre 2 Transdermal östrojen dozu mg/m ²	Telariş Evre2 Transdermal östrojen dozu mg/m ²	Telariş Evre3 Transdermal östrojen dozu mg/kg	Telariş Evre3 Transdermal östrojen dozu mg/m ²	Telariş Evre4 Transdermal östrojen dozu mg/kg	Telariş Evre4 Transdermal östrojen dozu mg/m ²
6	0,14	4,09				
7	0,11	3,51	0,29	8,75	0,42	13,5
10	0,11	3,35	0,31	8,7		
13	0,12	3,8	0,16	5,3		
14	0,07	1,9	0,20	6,2		
24	0,065	2,38	0,23	7,77		



Şekil-21: Transdermal östrojen kullanan Turner sendromu dışı hastalarda östrojen dozu ve telariş evresi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipogonadizimli kızlarda pubertal hormon replasman tedavisi; normal veya normale yakın sekonder cinsel özelliklerin oluşumunun sağlanması, menstruasyon başlatılması ve devamının sağlanması yanında; büyüme potansiyelinin en uygun şekilde kullanımı, normal kemik olgunlaşması ve kemik mineral yoğunluğu kazanımının sağlanması, beyin hücrelerinin normal büyümesinin idamesi ve bu hastalarda psikoseksüel iyi olma halinin sağlanması açısından önem taşımaktadır (54, 55, 64, 70). Turner Sendromu başta olmak üzere büyümenin arttırılmasının önemli olduğu hipogonadizimli hastalarda tedavinin başlanma yaşı, kullanılan östrojen formülasyonları ve östrojen dozları için en uygun tedavi şeması henüz oluşturulamamıştır (55, 63, 71, 72).

Bu çalışmada kliniğimizden hipogonadizm nedeniyle takibe alınan hastalar, pubertal hormon replasman tedavisine başlama yaşı, puberte ilerleme durumu, kullandıkları östrojen formları, son boyları ve kemik yaşları açısından retrospektif olarak incelenmiş, özellikle Turner sendromu tanısı alan hastalarda oral ve transdermal östrojen replasman tedavisinin son boya ve kemik yaşına etkileri araştırılmıştır.

Büyüme hormonu (BH) kullanımının TS'lu kızlarda final erişkin boyu arttırdığı gösterilmiştir. Ancak boy kazanımının derecesi; yapılan çalışmaların dizaynına ve tedavi parametrelerine göre büyük oranda farklılık göstermektedir (55). BH başlandığı dönemde göreceli olarak daha uzun boy, anne-baba boyunun uzun olması, BH tedavisi başlanma yaşının erken olması, BH tedavi süresinin uzun olması ve yüksek BH dozu daha uzun bir erişkin boya ulaşılmasını sağlayan faktörler olarak belirtilmiştir (73-78). Büyüme hormonu tedavisi almayan TS'lu Türk kızlarında erişkin boyu; ortalama 141,6 cm bulunmuştur (79). Bu çalışmanın yapıldığı dönemde 160 cm olan normal populasyon ortalamasının 18,4 cm altındadır. Büyüme hormonu tedavisi başlandıktan sonra ülkemizdeki TS'lu hastaların final boyları hakkındaki veriler elimizde bulunmamaktadır. TS'lu kızlarda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmada 0,3 mg/kg/hafta büyüme hormonu

kullanımı ve plasebo karşılaştırılmış ve final boyda 7.2 cm (CI: 6.0–8.0) kazanç görülmüştür. Bu çalışmada östrojen tedavisi 13 yaşta başlanmıştır (80).

Östrojenlerin büyümenin düzenlenmesine etkileri çeşitli seviyelerde gerçekleşmektedir. Hipofizden büyüme hormonu yapımını artırırlar, büyüme hormonu reseptör ekspresyonunu artırırlar, büyüme hormonu sinyalini inhibe ederler ve büyüme plağının proliferasyonunu ve yaşlanmasını stimüle ederler (81). Adölesan dönemde insanlarda yapılan bir çalışmada, büyüme plağında aromataz ekspresyonu gösterilmiştir (82). Bu durum; östrojenin büyüme plağında otokrin/parakrin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Tüm hedef organlarda olduğu gibi östrojenlerin büyüme plağındaki etkileri α ve β östrojen reseptörlerinin ekspresyonu ve sinyali arasındaki dengeye bağlıdır (81). Kemirgenlerde büyüme plağı kapanması genellikle gözlenmezken östrojen reseptör α (ER α) knock out (ERKO) edilmiş yaşlı dişi farelerde büyüme plağında kapanma görülmüş ve her iki cinste femoral kemikte kısalma tespit edilmiştir. Östrojen reseptör β (ER β) knock out (BERKO) edilmiş dişi farelerde iskelet büyümesinin artması, ER β 'nın dişi farelerde büyüme plağı kapanmasını sağlayarak iskelet büyümesini inhibe ettiğini düşündürmüştür (83). Bu durum daha sonra ER β aktivasyonu için, ER α ile karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyonda östrojen gerektiği gözlemini destekler niteliktedir (84). Buradaki veriler kemirgenlerden elde edilmiş olmasına rağmen, bizim çok düşük dozda transdermal östrojen kullanan hastalarımızda kemik yaşında ilerlemenin yavaş olmasına, dolaşımdaki östradiol konsantrasyonunun düşük olması ve ER β uyarılmaması sebep olmuş olabilir. Erkeklerde maksimal büyüme hızının serum östradiol konsantrasyonlarının 11-15 pmol/L arasında olduğu sırada olması, serum östradiol konsantrasyonu 40 pmol/L üzerinde olduğunda epifiz matürasyonu ve füzyonu ile büyüme hızında düşüş meydana gelmesi de bu görüşü destekler niteliktedir (85-86). Bununla birlikte, normal pubertal sekonder cinsel gelişimi olan ancak pübertal büyüme sıçraması ve epifiz kapanması gözlenmeyen bir erkek hastada ER α mutasyonu saptanmıştır (87). Bu bilgiler büyüme plağındaki östrojen reseptörlerinin rolü ile ilgili daha

fazla çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Östrojen tedavisine başlanmadan önce büyüme hormonu tedavisi kullanım süresinin, TS'lu kızlarda son boyun en önemli belirleyicisi olduğu ve östrojen tedavisinin 15 yaşa kadar geciktirilmesi gerektiği görüşü geçerliliğini yitirmektedir (61, 62, 88). Bu yaklaşımın, yaşa uygun pubertal gelişimin sağlanmasını engelleyerek hastaların psikososyal durumu üzerine olumsuz etki etmesi yanında, kemik metabolizmasına da olumsuz etkileri olabilir (65, 89, 90) Bu çalışmalarda kullanılan östrojen dozları, düşük doz olarak nitelendirilse de son zamanlarda yayınlanan çalışmalardan yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha düşük östrojen dozları ile daha erken yaşlarda tedaviye başlanabileceği böylece pübortal gelişimin normal kızlardakine benzer yaşlarda sağlanabileceği ve nihai erişkin boya olumlu katkıları olabileceği görüşü önem kazanmaktadır. (65-67, 88). Bannink ve ark. (91) oral östrojen preparatlarını bir yıl boyunca 5 µg/kg/gün (0,005 mg/kg/gün), ikinci yıl 7,5 µg/kg/gün (0,0075 mg/kg/gün) kullanarak 12 yaşında östrojen tedavisine başlamış, yeterli pübortal gelişim sağlanırken, erişkin boyun etkilenmediğini belirtmişlerdir. TS'na bağlı hipogonadizm nedeniyle östrojen tablet ile püberte indüksiyonu yapılan hastalarımız, daha eski yıllarda takibe alınan, tedaviye ortalama 14,56 yaşında başlamış ve tedavilerinin birinci yılı boyunca ortalama 0,034 mg/kg/gün dozunda ilaç kullanmış hastalarımızdır. Bannink ve ark. (91) çalışmasına göre daha yüksek dozlarda oral östrojen ile tedaviye alınmışlardır. TS'lu hastalarımızın tümü değerlendirildiğinde östrojen tedavisi başlandığında takvim yaşı ortalaması 13,9 yaş, kemik yaşları ortalaması 11,5 yaşdır. Hastaların tümüne TS tanısı konduğunda BH tedavisi başlanmıştır. Östrojen tedavisi öncesi BH kullanım süresi tüm hastalar değerlendirildiğinde 1,9 yıldır. Tüm TS hastaların hedef boyları ortalama 157,7 cm'dir. Bu değer normal Türk kadınları için 2008'de verilen 50. persentil değeri olan 162,62 cm'in 4,8 cm altındadır. Östrojen tablet kullanan altı TS'lu hastanın beşi nihai yetişkin boylarına ulaşmışlardır. Hastaların yetişkin final boyları ortalama 143,3 cm'dir. Bu hastalar kendi hedef boy ortalamalarına göre değerlendirildiğinde hedef boy, nihai boy farkları 11,62 cm bulunmuştur. Hastaların östrojen tedavisi öncesi kullandıkları BH dozu

ortalama 0,26 mg/kg/ haftadır. Hedef boy ile nihai boy farkının bu değerde olması BH tedavisine başlama yaşının göreceli olarak geç olması ve BH dozunun TS için önerilen dozdan düşük olması ile açıklanabilir. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada (92); 0,19 mg/kg/hafta BH dozu ile ortalama 4 yıllık BH tedavisi verilmiş ve boyda istatistiksel olarak anlamlı kazanç bildirilmiştir. Transdermal östrojen kullanan hastalarımız son yıllarda takibe alınan hastalarımızdır ve içlerinde final yetişkin boya ulaşan hasta yoktur. Son kemik yaşlarına göre öngörülen boyları ortalama 149,1 cm bulunmuştur. Transdermal östrojen kullanan TS'lu hastaların hedef boyları ortalama 161 cm, hedef boy öngörülen boy farkı 11,28 cm'dir. Bu hastalar henüz final yetişkin boylarına ulaşmadıklarından istatistiksel analiz yapılmamıştır. Ancak kullanılan transdermal östrojen dozları ile son kontrollerdeki kemik yaşı ilerleme oranı; östrojen tablet kullanan hastalarımızla karşılaştırıldığında transdermal östrojen alan hastalarımızda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. BH tedavisinin de kemik yaşını ilerletebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda oral ve transdermal tedavi gruplarında BH kullanım dozu oral östrojen kullananlarda ortalama 0,28 (0,17-0,38) mg/kg/hafta transdermal östrojen yama kullananlarda ortalama 0,22 (0,21-0,31) mg/kg/haftadır ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı için kemik yaşındaki ilerleme hızının farklı olması, östrojen tedavisinin farklı olmasına bağlıdır.

Transdermal östrojenlerin erişkin kadınlarda geniş kullanım alanı olmasına rağmen, çocuklarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Transdermal östrojenlerin dağılımlarının oral östrojenlerden daha fizyolojik olması, hepatik ilk geçiş etkisinin az olması ve hepatik metabolizma belirteçlerinde daha az değişikliğe neden olması, dolaşımdaki IGF-1 düzeylerini oral östrojen kullananlardan daha fazla artırması teorik olarak oral östrojenlerden avantajlı yönleridir (58-60). Transdermal östrojenler dolaşımdaki IGF-1 düzeylerini artırır (93), bu etkiyi büyüme hormonu sekresyonunu arttırarak yaptıkları düşünülmektedir (81). Oral östrojenler ise IGF-1 düzeylerini azaltır (93). Bu durum; muhtemelen bu maddelerin hepatik ilk geçiş etkisinin, BH reseptör sinyalini köreltici etkisi

ile IGF-1 yapımını azaltıcı etkisine bağlıdır (93, 94). Çocuklarda transdermal östrojenlerin kullanım dozu, transdermal östrojenlerin kemik mineral yoğunluğu ve uterus gelişimi üzerine etkilerini içeren çalışmalar son yıllarda popülerlik kazanmıştır (66, 68, 95-97). Transdermal östrojen tedavisi alan hastalarımızın beşi tedavinin birinci yılını tamamlamışlar, dördü (%57) telarş evre 3'e ulaşmışlardır. Hastaların biri telarş evre 4'e ulaşmıştır. Takiplerinin yedi ve sekizinci ayında olan iki hasta da son kontrollerinde telarş evre 3'e ulaşmışlardır. Bir yıl boyunca kullandıkları transdermal yama salınım dozu ortalama 4,39 µg/m²/gün (0,13 µg/kg/gün) dür. Tablet kullanan 6 hastanın da beşi (%83) bir yılın sonunda telarş evre 3'e ulaşmışlar, bir hasta telarş evre 4'e ulaşmıştır. Bir yıl boyunca kullandıkları ortalama tablet dozu 1,4 mg/m²/gün (0,034 mg/kg/gün)dür. Turner Sendromu dışındaki hipogonadizimli hasta grubunda transdermal yama kullanan hastaların beşi (%83) tedavinin birinci yılını tamamlamışlar ve hastaların hepsi telarş evre 3'e ulaşmışlardır. Hastaların bir yıl boyunca kullandıkları yamanın günlük östrojen salınım dozu ortalama 4,86 µg/m²/gün (0,16 µg/kg/gün)'dür. Elimizdeki çeşitli kaynaklarda (55, 63) 2 mg mikronize östrojen içeren tabletin, 100 µg/gün salınımlı 17β estradiol içeren transdermal yamaya eşit olduğu belirtilmektedir. 2007 yılında yayınlanan Turner Sendromu uzlaşısı raporunda (55) transdermal östrojenlerle 10-12,5 µg/gün salınımlı parçalar ile tedaviye başlanabileceği belirtilmiştir, ancak bizim tedavinin başlangıcında kullandığımız dozlar bu değerlerin dört ve beşte biri kadardır. Bizim hastalarımızın kullandığı ticari preparatın bütünü 50 µg/gün östrojen salgılamaktadır ve 4,5 µg/gün salınımlı parça; 50 µg/gün salınımlı parçanın %9'una karşılık gelmektedir. TS'lu hastalarımızın beşinde tedaviye önce 2,25 µg/gün salınımlı yama ile başlanmış ve sadece bir hastada (hasta no:2) üçüncü ayın sonunda telarş evre 2 meme gelişimi olmuştur. Diğer dört hastada bu doz ile meme gelişimi sağlanamamış, bu dört hastanın yalnızca bir tanesinde (hasta no:3) aynı dozda tedavi devam etmiş ancak meme gelişimi evre 1'de kalmıştır ve doz 4,5µg/güne çıkıldığında 3 ayda telarş evre 2'ye ulaşabilmiştir. Turner sendromu dışında hipogonadizm nedeniyle transdermal östrojen alan hastaların üçünde tedaviye 2,25 µg/gün ile başlanmış ve yalnızca hipogonadotropik

hipogonadizm ile takipli bir hastada (hasta no:14) üç ayın sonunda telarş evre 2'ye ulaşılmıştır. Bu hastada altı ay boyunca doz arttırılmamış, telarş evresi de evre 2'de kalmıştır. Bu dozlarda TS olan ve TS dışı hipogonadizimli hastalarda bir yılda en az evre 3 meme gelişimine ulaşılması ve kemik yaşlarının östrojen tablet kullanan hastalara göre daha az ilerlemesi özellikle dikkat çekicidir. Ankaberg-Lindgren ve ark (66) TS dahil çeşitli nedenlere bağlı hipogonadizimli kızlarda erken dönemdeki pübortal östradiol düzeylerini taklit edebilmek için; 0,08 - 0,12 µg/kg/gün salınımlı östrojen yamalar kullanılmıştır. Bunun için; 40 kg altında hastalara 3,1 µg/gün, 40-54 kg arasındaki kızlara 4,2 µg/gün (2,7-3,2 µg/m²/gün), 55 kg ve üzerindeki hastalara 6,2 µg/gün dozda tedaviye başlanması ve doz arttırılmadan 9 ay aynı dozda devam edilmesi önerilmiştir. Bu çalışmada hastalara gece boyunca transdermal östrojen yama yapıştırılmış, sabah çıkartılmıştır. Gece boyunca serum östradiol düzeyleri ölçülmüş ve spontan pübertedekine benzer östradiol konsantrasyonları elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada kemik yaşlarında ilerleme değerlendirilmemiştir. Bizim kullandığımız dozlar bu çalışmada kullanılan dozlar ile benzerlik gösterir; fakat bizim hastalarımız yamaları üç günde bir değiştirerek, ara vermeden kullanmışlardır. Perkutan östradiol jel ile TS'lu kızlarda yapılan bir çalışmada; birinci yıl 0,1 mg östradiol (0,13 mg östradiol vaearat, 0,04 mg konjuge ekin östrojeni ve 3,2 µg/gün transdermal östrojen eşdeğeri) kullanılmış, ikinci ve üçüncü yıllarda doz giderek arttırılmış. Bu çalışmada hastaların bazal kemik yaşı değerleri ortalama 11,3 yıl, tedavinin birinci yılı tamamlandığında kemik yaşı ortalaması 12,9 yıl olarak bulunmuştur (68). TS'lu transdermal östrojen kullanan hastalarımızda; birinci yıl sonu kemik yaşı ilerlemesi ortalama 0,5 yıl olarak bulunmuştur. TS 'lu transdermal yama kullanan hasta grubunda, 2 numaralı hastada telarş evre 3'e ulaştığında bakılan FSH değeri 0,66 mIU/L, LH değeri <0,07 IU/L saptanırken, östrojen düzeyi <10 pg/ml bulunmuştu. Mozaik karyotipli bu hastada, transdermal tedavi kesilmiş ve bir ay sonra hormonal değerleri ile kontrole çağırıldığında hastanın gonadotropin değerlerinin tekrar yükseldiği saptanarak tedaviye son kullandığı dozla devam edilmişti. Özellikle son yıllarda takibe alındıkları için, transdermal

östrojen kullanan hastalarda serum östradiol düzeylerine ulaşılmıştır. Telarş evresinde ilerleme olmasına rağmen serum östradiol düzeyleri tedavi öncesi iki hastada (hasta no 12 ve hasta no 15) ölçülebilir düzeylerdeyken telarş evre 2'de tüm hastalarda <10 pg/ml altında saptanmıştır. Transdermal östrojen yama kullanan Turner sendromlu hastalarda telarş evre 3'te östradiol düzeyleri ortalama 20 ± 3 (17-23) pg/ml'dir.

TS'lu kadınlarda çocuk sahibi olmanın tek yolu olan embriyo implantasyonunun başarılı olabilmesi için; yeterli uterus gelişiminin sağlanması önemlidir (98, 99). Uzun süreli östrojen eksikliğinin TS'lu kadınlarda uterus hipoplazisine yol açtığı bilinmesine rağmen, uterus büyümesini etkileyen diğer faktörler iyi anlaşılammıştır (100). Bir çalışmada normal püberte başlama yaşında östrojen replasman tedavisi başlanmasının normal uterus gelişimini sağladığı bulunmuştur (101). Bununla birlikte uygun olduğu düşünülen östrojen replasman tedavisine rağmen kızların çoğunda uterusun hipoplastik kaldığını söyleyen başka çalışmalar da vardır (102-103). Benzer şekilde uterus gelişimi üzerine BH tedavisinin etkisi olduğunu bildiren bir çalışma olmasına rağmen (104), sonraki çalışmalarda bu doğrulanmamıştır (103, 105). Karyotipin uterus gelişimi üzerine etkileri de araştırılmış ve hasta sayısı fazla olan bir çalışmada sadece 45X/46XY mozaik dışılerde uterus oranları normal bulunmuştur (106) Tersine 86 TS'lu kadının incelendiği başka bir çalışmada karyotip, BH tedavisi süresi ya da östrojen başlanma yaşı gözönüne alınmaksızın normal uterus gelişiminin sağlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (105) Nabhan ve ark. (97) 2009'da yayınladıkları çalışmada; transdermal östrojen kullanılan beş hastada uterus volümünün anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada kullanılan dozlar bizim kullandığımız dozlara göre oldukça yüksektir. Çalışmanın ilk altı ayında $25 \mu\text{g/gün}$ salınımlı, ikinci altı ayında $50 \mu\text{g/gün}$ salınımlı transdermal yamalar kullanılmış ve uterus volümünde ve vertebrada DEXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometry) ile saptanan kemik mineral yoğunluğu parametrelerinde oral östrojenlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Bizim hastalarımız retrospektif olarak değerlendirilmiş, pelvik ultrasonografiler aynı radyologlar tarafından ve her

hastada tedavinin aynı aşamasında yapılmamıştır. Tedavi öncesi TS'lu üç hastada uterus gözlenemezken, tedavi sonrasında görüntülenebilir duruma gelmiştir (Tablo-12). TS dışı hipogonadizm ile takip edilen bir hastada uterus boyutları tedavi öncesi görüntülenemezken tedavi sonrası görüntülenebilir duruma gelmiştir (Tablo-18). Elimizdeki veriler yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

TS'lu hastalarda, özellikle vertebrada osteoporoz insidansı ve kortikal kemik kırıklarına yatkınlık artmıştır (107-110). Kemiklerde intrinsik defektler olabileceği düşünülmeyle birlikte (108, 110), değişik derecelerdeki östrojen yetersizliğinin bu hastalarda major faktör olduğu kabul edilmektedir (111). TS dışındaki hipogonadizimli hastalarda da östrojen eksikliğinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Östrojen replasman tedavisinin veriliş yolu ve başlangıç zamanının TS'lulardaki etkisinin nasıl olacağı bilinmemektedir. Daha önce bahsedilen TS 'lu 12 hasta üzerinde yapılan çalışmada Nabhan ve ark. (97) oral ve transdermal östrojen alan iki grupta DEXA parametrelerini karşılaştırmışlar ve tüm vücut ve kalçada fark olmamasına rağmen, vertebrada transdermal östrojen kullanan grupta DEXA parametrelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Bu çalışmada kullanılan östrojen dozlarını daha önce yayınlanmış olan eşdeğerlere göre aldıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kemik mineral yoğunluğuna bakılmamıştır, hastaların hiçbirinde kemik kırığı yoktur. Bu çalışmada (97) tedavi ile kemik yaşı değişimi verilmemiştir ve transdermal östrojen kullanan hastalarda uterus volümü ve kemik mineral yoğunluğunda artışın oral östrojen kullanan hastalardan daha fazla olması aslında maruz kalınan östrojen miktarının fazla olmasına bağlı olabilir. Daha önce de belirttiğimiz gibi transdermal östrojenler için verilen eşdeğer dozların tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Transdermal östrojen tedavisi alan TS dışı hipogonadizimli bir hastada (hasta no:13) tedaviye başladıktan 1,3 yıl sonra 9 µg/gün salınımlı yama kullanırken yamanın yapıştığı bölgede başlayan ve birkaç gün içinde o kalçanın tamamında beliren, kaşıntılı eritemli lezyonlar saptanmıştır. Yama tedavisinin kesilmesi ile lezyonlar kaybolmuştur. Benzer durumlar

transdermal östrojen jel kullanımında da bildirilmiştir (68). Kayıtlarımızda ve halen kontrolümüzde olan hastalar ile görüşmelerimiz sonucunda TS ve TS dışındaki hastalar arasında transdermal ve tablet östrojen kullanan gruplarda bu durum dışında istenmeyen etkiye rastlanmamıştır.

Transdermal östrojen yamalar çeşitli büyüklüklerde kesilerek istenen dozlarda uygulanabilir. Haftada bir ya da iki kez kalçaya yapıştırılarak kullanılması kolaylık sağlar ve tablet kullanımına göre tedaviye uyumu arttırabilir. Bu çalışmada; kullanılan transdermal yama dozlarıyla bir yılın sonunda telarş evre 3'e ulaşıldığını, kemik yaşında ilerlemenin tablet kullanan hastalara göre daha az olduğunu belirledik. Normal kız çocuklarındaki pubertal gelişime daha yakın olacak şekilde; takvim yaşı 11 yaşa ulaştığında transdermal tedaviye burada kullanılan dozların yarısı kadar 0,05-0,07 µg/kg/gün (1,5-2 µg/m²/gün) dozlarda başlanarak, 9-12 ay kadar doz artışı yapılmadan takip edilmesini önermekteyiz. Bu dozlarla telarş evresinin bir yılda en az evre 2'ye ulaşacağı öngörülebilir. Bu yaklaşımın hastaların psikososyal durumunu iyileştirdiği gibi, kemik mineral yoğunluğu ve uterus volümünün artışına da katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Transdermal tedavinin kemik yaşını daha az ilerletmesinin nihai boya olumlu katkısı olabileceği düşünülebilir. Ancak izlem süremizin kısa olması ve hastalarımızın nihai boya ulaşmamış olması nedeniyle bu konudaki öngörümüzü değerlendiremedik.

KAYNAKLAR

1. Lee PA, Hook CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F. (ed). Pediatric endocrinology. Vol II. 5th edition. New York: Informa Healthcare; 2007. 273-303.
2. Öcal G. Pubertal Fizyoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (editörler). Pediatrik endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. 137-53.
3. Dattani MT, Tziaferi V, Hindmarsh PC. Evaluation of disordered puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R (eds). Brook's clinical pediatric endocrinology. 6th edition. London: Wiley-Blackwell; 2009. 213-38.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45: 13-23.
6. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA (ed). Pediatric endocrinology. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. 530-609.
7. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Management of disordered puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R. (eds). Brook's clinical pediatric endocrinology. 6th edition. London: Wiley- Blackwell; 2009. 239-49.
8. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC (eds). Clinical pediatric endocrinology. 4th edition. London: Blackwell Science Ltd; 2001. 140-64.
9. Styne DM. The testes: disorders of sexual maturation and puberty In: Sperling MA (ed). Pediatric and Adolescent Endocrinology. 3rd Ed. Philadelphia. WB Saunders 2002; 562-629.
10. Kulin HE. Puberty: When? J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:24-5.
11. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları: Ist. Tıp Fak Mem. 1978; 41:3-22.
12. Güvenç H, Berki R, Öcal G. Sexual maturation of Turkish boys in Ankara. Turkish J Pediatr 1988;30; 39-43.
13. Öcal G. Erken puberte. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (editörler). Pediatrik endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 1 2003 .155-81.
14. Henneberg M, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. J Pediatr 1997;131:618-21.
15. Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice; a study from. Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 1997;99:505-12.
16. Karlberg, J. Secular trends in pubertal development. Hormon Res 2002; 57 (suppl) 19-30.
17. Neyzi O, Alp H, Orhon A. sexual maturation in Turkish girls. Ann Hum Biol 1975; 2: 49-59.

18. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç Ö. Factors affecting onset of puberty in Denizli province in Turkey. *Turkish J Pediatr* 2009;51:49-55.
19. Atay Z, Turan S, Güran T, Furman A, Bereket A. Puberty update in Turkish Girls: Average age and influential factors of attainment of pubertal stages and menarche. *Hormone Research* 74 (suppl 3) 2010. ESPE poster presentations.
20. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr* 2007;166: 595-600.
21. Herbison AE. Genetics of puberty. *Horm Research*. 2007;68 (suppl 5): 75-9.
22. Palmert MR, Boepple PA. Variation in timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2364-68.
23. Wray S. Development of luteinizing hormone releasing hormone neurons. *J Neuroendocrinol* 2001: 13; 3-11.
24. Shaab M, Mostronardi C, Seminara SP, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism of initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2129-34.
25. Ebling FCP. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005: 129. 675-83.
26. Topaloğlu AK, Reimann F, Güçlü M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotrophic hypogonadism reveal a key role for neurokinin B in central control of reproduction. *Nature Gen* 2009; 41: 354-8.
27. Ojeda SR, Ma YJ. Glial - neuronal interactions in the neuroendocrine control of puberty: Facilitatory effect of gonadal steroids. *J Neurobiol* 1999; 15: 40 (4): 528-40.
28. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, et al. The role of Kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin releasing hormone/ luteinizing hormone. *J Neurosci* 2007; 27: 12088-95.
29. Villanueva C, de Roux N. Biological mechanisms and genes involved in puberty. *Rev Prat* 2008;58: 1305-9.
30. Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin in pulsations across development. *Horm Res* 1998; 49: 163-8.
31. Maya-Nunez G, Zenteno JC, Aguarra A et al. A recurrent missense mutation in Kal-gen in patients with X-linked Kalman syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1650-53.
32. Seminara SB, Rowley WF Jr. The importance of genetic defects in humans elucidating the complexities of the hypothalamic- pituitary gonadal axis. *Endocrinology* 2001; 142: 2173-7.
33. Seminara SB. The first kiss: a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54 in puberty and reproduction. *Natl Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 328-34.
34. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and

- pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-83.
35. Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Petterson K. Mutations and polymorphism in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 89-94.
 36. Layman LC. Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 201-18.
 37. Berensztein N, Saraco , Belgorosky A, and Rivarola M.A: Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 481-5.
 38. Muttukrishna S, Farouk A, Sharmas, Evans L, Groome N, Ledger W, Sathanandan M: Serum activity A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men. *Eur J Endocrinol* 2001, 144.425-9.
 39. Luis S, Florio P, Reis FM and Petraglia F. Expression and secretion of activin. A possible physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2001; 145; 225-36.
 40. Rey R, Meharki F, Forest MG et al. Anti-Mullerian hormone in children with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79, 960-4.
 41. Rey RA, Belville C, Nihoul-Feketer C, Calement ML, Forest MG, Lahlou N, Joubert F, Mowszovicz I, David M, Saka N, Bouvattier C et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 84. 627-31.
 42. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Mc Cann SM: Role of leptin in hypothalamic pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:1023-8.
 43. Ahmet ML, Ong KKL, Morrel DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:899-905.
 44. Wauteers M, Considine RV, Van Gall LF. Human Leptin from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
 45. Kiess W, Muller G, Galler A, Reich A, Deutscher J, Klamm IJ, Kratasch J. Body fat mass, leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 13: 717-22.
 46. Darendeliler F. Normal puberte seyir ve klinik değerlendirme. V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu. Normal püberte ve Püberte ile ilgili bozukluklara yaklaşım. 2009. 10-19.
 47. Bacrach LK, Hastie T, Wang M, et al. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4702-12.
 48. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 358-61.
 49. Barr SI, Mc Kay HA. Nutrition, exercise and bone status in youth . *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 124-42.

50. Rico H, Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Alvarez de Buergo M, Villa M. Body composition in children and Tanner's stages: a study with dual energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1993; 42: 967-70.
51. Cheek DB. Body composition, hormones, nutrition and adolescent growth. In Grumbach MM, Gave GD, Mayer FE (eds). *Control of the onset of puberty*. New York: John Wiley & Sons; 1974. 424-47.
52. Neely EK, Fechner PY, Rosenfeld RG. Turner Syndrome. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric endocrinology*. Vol. II. 5th edition. New York: Informa Healthcare; 2007. 305-24.
53. Saenger P. Turner Syndrome. In: Sperling MA (ed). *Pediatric endocrinology*. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. 610-61.
54. Berek A, Özkan B, Kurtoğlu S. Turner Sendromunda Tanı ve Tedavi. *Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Derneği Uzlaşma Raporu*. 2003.
55. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10–25.
56. Rosenfeld RG. *Turner Syndrome: A guide for physician*. 2nd edition. Turner's Syndrome Society. 1992. 1-24.
57. Saenger P, Wikland PA, Conway GS et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 2001; 86: 3061-9.
58. O'Connell MB. Pharmacokinetics and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 18-24.
59. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier_Bodard C, Conrad J, Guyene TT, Marion N, Corvol P, Guy-Grand B. Biological effects estradiol 17B in post menopausal women . oral versus percutaneous administration *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:536-41.
60. Jospe N, Orlowski CC, Furlanetto RW. Comparison of transdermal and oral estrogen therapy in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endoc Metab* 1995; 8: 111-6.
61. Chernausk SD, Kenneth MA, Cara JF, Rosenfeld RG, and Frane J. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2439-45.
62. Cacciari E, Mazzanti L. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4510–5.
63. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI. Disorders of sex development: Hormonal management in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 339-46.
64. Heinz M. Hormonal development therapy (HDT) in hypogonadism in long-term view. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:149–55.
65. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang Jr T, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6424–30.

66. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039–44.
67. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, StaTur Study Group, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5197–204.
68. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3241–7.
69. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60:932–5.
70. Ross JL, Roeltgen D, Feullian P, Kushner H, Cutler GB JR. Effects of Estrogen on Nonverbal Processing Speed and Motor Function in Girls with Turner's Syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83: 3198-204.
71. Kiess W, Conway G, Ritzen M, Rosenfield R, Bernasconi S, Juul A, et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl-practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res* 2002;57:66–71.
72. Drobac S, Rubin K, Rogol AD, Rosenfiel RL. A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pedr Endocrinol Metab* 2006; 19:55-64.
73. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinal Metab* 2000;85:4212–8.
74. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:1936–41.
75. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2033–41.
76. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Chaussain JL Growth hormone therapy for Turner syndrome: evidence for benefit. *Horm Res* 1997;48:31–4.
77. Sas TC, de Muinck K, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinal Metab* 1999;84:4607–12.
78. Hofman P, Cutfield WS, Robinson EM, Clavano A, Ambler GR, Cowell C Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:27–33.

79. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N, Hacıhanefioğlu Z, Memioğlu N, Baş F. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 415-7.
80. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomised controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3360–6.
81. Simm PJ, Bajpai A, Russo VC, Werther GA, Oxon MSC. Estrogens and Growth. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6:32-41
82. Oz OK, Millsaps R, Weich R, Birch J, Zerwekh JE. Expression of aromatase in the human growth plate. *J Mol Endocrinol* 2001;27:249-53.
83. Chagin AS, Lindberg MK, Andersson N, Moverare S, Gustafsson JA, Savendahl L, Ohlsson C. Estrogen receptor-beta inhibits skeletal growth and has the capacity to mediate growth plate fusion in female mice. *J Bone Miner Resear* 2004;19:72-7.
84. Chagin AS, Savendahl L. Oestrogen receptors and linear bone growth. *Acta Pediatr* 2007;96:1275-9.
85. Klein KO, Martha Jr PM, Blizzard RM, Herbst T, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. II. Estrogen levels as determined by an ultrasensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3203–7.
86. Cutler Jr GB. The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61:141–4.
87. Mith EP, Boyd J, Frank Gr, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Eng J Med* 1994;331:1056-61.
88. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama, SMPF, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Barto JO, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endoc Metab* 2003; 88:1119-25.
89. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1992–7.
90. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT 2004 Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89:193–9.
91. Bannink EMN, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 265-73.

92. Ramos AV, Silva IN, Goulard EMA. Turner syndrome searching for better outcomes. *Clinics* 2008; 63:173-8.
93. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24 hour growth hormone (GH) secretion, insulin like growth factor 1, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1991; 72:374-81.
94. Roman RP, De Beeck LO, Martin M, Van Doorn J, Mohan S, Du Caju MV. IGF-I, IGF-II, free IGF-1 and IGF-binding proteins-2 to -6 during high-dose oestrogen treatment in constitutionally tall girls. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:823-9.
95. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, et al. 1991 Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991;14: 481-8.
96. Illig R, DeCampo C, Lang-Muritano MR, et al. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 β -oestradiol. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 86 -91.
97. Nabhan Z, DiMeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster E. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome : A pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 96:2009-14.
98. Abdalla H, barber R, Kirkland A, leonard T, Power M, Studd J A report on 100 cycles of oocyte donation; factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1990; 5: 1018-22.
99. Khatsgit G, Abdala H, Thomas A, Korea L, Latache L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997;12: 279-85.
100. Mazzanti L, Cacciari E, Bergamaschi R et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: age-related findings in different karyotypes. *J Pediatr* 1997;131:135-40.
101. McDonnell CM, Coleman L and Zacharin MR A 3-year prospective study to assess uterine growth in girls with Turner's syndrome by pelvic ultrasound. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:446-450.
102. Patterson WF, Hollman AS and Donaldson MD Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 359-65.
103. Snajderova M, Mardesic T, Lebl J et al. The uterine length in women with Turner syndrome reflects the postmenarcheal daily estrogen dose. *Horm Res* 2003; 60:198-204.
104. Sampaolo P, Calcaterra V, Klersy C et al. Pelvic ultrasound evaluation in patients with Turner syndrome during treatment with growth hormone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:172-7.
105. Bakalov VK, Shawker T, Cenicerros I, and Bondy CA, Uterine Development in Turner Syndrome *J Pediatr* 2007; 151: 528-31.
106. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch C-J, Said E, et al. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results

- of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Hum Reprod* 2005;20:1418–21.
107. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Briksen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 89-96.
 108. Bakalov BK, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Discord* 2008;9:145-51.
 109. Landin-Wilhelmsen K. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome- importance of growth promoting and estrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 497-502.
 110. Gravholt CH, Juul S, Nareaa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1999; 51:147-58.
 111. Costa AM, Lemos-Martini SH, Baptista MT, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra Jr G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 294-7.

EKLER

EK-1: Kullanılan Kısaltmalar

TS: Turner Sendromu

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

FGFR1: Fibroblast growth faktör reseptör 1

GNRHR: GnRH reseptör,

GPR54: G protein coupled reseptör 54,

LEP: Leptin

SF-1: Steroidojenik faktör 1

NROB1: Nükleer reseptör subfamily 0, grup B member 1

NELF: Nazal embriyonik lüteinizan hormon salgılayıcı hormon faktör

Oct2: Octomer dependent promotor

TTF1: Tiroid transkripsiyon faktör

EAP1: Ökaryotik ribosom biogenesis protein

FSH: Follikül stimüle eden hormon lüteinizan hormon

LH: Lüteinizan hormon

hCG: Human koryonik gonadotropin

DHT: Dihidrotestosteron

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA/S: Dehidroepiandrosteron sulfat

AMH: Antimüllerien Hormon

BHD: Büyüme hızlanması doruğu

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

LBM: Lean body mass

HHG: Hipotalamo-hipofizer-gonadal

ER: Östrojen reseptörlerine

VKİ: Vücut kitle indeksi

SSS: Standart sapma skoru

ÖTSBH: Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu

ÖTÖPE: Östrojen tedavisi öncesi puberte evresi

ÖTÖBH: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu
ÖTÖTY: Östrojen tedavisi öncesi takvim yaşı
ÖTÖKY: Östrojen tedavisi öncesi kemik yaşı
ÖTÖASSS: Östrojen tedavisi öncesi ağırlık standart sapma skoru
ÖTÖBSSS: Östrojen tedavisi öncesi boy standart sapma skoru
ÖTÖTSBSSS: Östrojen tedavisi öncesi Turner sendromu boy standart sapma skoru
ÖTSBYΔKY: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda kemik yaşı değişimi
ÖTÖYBH: Östrojen tedavisi öncesi yıllık büyüme hızı
ÖTSYBH: Östrojen tedavisi sonrası yıllık büyüme hızı
ÖÖBHSÜRE: Östrojen tablet kullanımı öncesi büyüme hormonu kullanım süresi
ÖTÖBHD: Östrojen tedavisi öncesi büyüme hormonu kullanım dozu
ÖTSBHD: Östrojen tedavisi sonrası büyüme hormonu kullanım dozu
ÖTBD: Östrojen tablet dozu
ÖTSBYTE: Östrojen tedavisi sonrası birinci yılda telarş evresi
TY: Takvim yaşı
KY: Kemik yaşında
ΔTY/ΔKY: Takvim yaşında ilerlemenin, kemik yaşında ilerlemeye oranı
ÖÖFSH: Östrojen tedavisi öncesi FSH
ÖÖLH: Östrojen tedavisi öncesi LH
ÖÖE2: Östrojen tedavisi öncesi östradiol
T2: Telarş evre 2
T3: Telarş evre 3
T4: Telarş evre 4
T5: Telarş evre 5
IGF-1: İnsülin like growth factor-1
DEXA: Dual Energy X-Ray Absorbtiometry

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Ömer Faruk TARIM ve sayın Doç.Dr. Halil SAĞLAM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki 3 yıllık görevim süresince Anabilim Dalı başkanlığı yapan ve kliniğimizde huzurlu ve mutlu bir çalışma ortamı sağlayan sayın hocam Prof.Dr Nihat SAPAN'a ve sayın Prof. Dr. Ünsal GÜNAY'a Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin değerli hocaları, sayın Prof.Dr.F. Nirgül KÖKSAL, sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR, sayın Prof.Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU, sayın Prof.Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN, sayın Prof. Dr. Şebnem KILIÇ, sayın Prof.Dr. Mehmet OKAN, sayın Prof. Dr. Osman DÖNMEZ, sayın Prof.Dr. Ergün ÇİL, sayın Prof.Dr. Adalet Meral GÜNEŞ, sayın Doç Dr. Solmaz ÇELEBİ, sayın Doç.Dr. Özlem BOSTAN , Yrd. Doç.Dr. Yakup CANİTEZ'e, sayın Doç. Dr. Evren SEMİZEL'e, sayın Doç.Dr. Birol BAYTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bana sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, sevgili eşim, çalışma arkadaşım ve en iyi arkadaşım Dr.Deniz ÇAKIR'a sonsuz teşekkür ederim.

Üç yıl boyunca birlikte mutlulukla çalıştığım değerli arkadaşım Dr. Erdal EREN'e ve eşi Hale EREN'e ve sevgili hemşiremiz Türkan SEMERCİ'ye özellikle teşekkür ederim.

Dr. Taner ÖZGÜR ve Dr. Şengül CANGÜR'e sabır ve özverileri için içtenlikle teşekkür ederim.

Her birini tanımaktan mutluluk duyduğum değerli uzman arkadaşlarım Dr. Özlem ÖZDEMİR, Dr. Belgin AKTAŞ, Dr. Gülin ERDEMİR, Dr. Demet HAFIZOĞLU, Dr. Meltem PIRTI UZUN , Dr. Hamide MELEK, Dr.

Merih ÇETİNKAYA, Dr. Oğuzhan DURMAZ, Dr. Hilal ÖZKAN, Dr. Melike SEZGİN EVİM, Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR ve Dr. Metin DEMİRKAYA'ya teşekkür ederim.

Kısa sürede olsa birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Dr.Derya ALTAY, Dr. İpek Günay VARAL, Dr. Deniz AYGÜN, Dr.Fatih AYGÜN, Dr. Fahrettin UYSAL ve Dr.Tunç TUNCER'e teşekkür ederim.

Hepsini tanımaktan çok mutluluk duyduğum, herbiri büyük özveriyle çalışan Çocuk Kliniği'nin sevgili asistanlarına özellikle teşekkür ederim.

Çocuk kliniğinin değerli başhemşiresi Yüksel hanıma, Nadriye, Firdevs, Ayten, Asiye, Emel ve Nuray hemşire hanımlara, çocuk endokrinoloji ailesine yeni katılan ailesine yeni katılan Suna hemşireye ve tüm diğer hemşire ve kliniğimizin sevgili sekreterlerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili intörn ve stajyer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana çok şey öğreten değerli hastalarım ve ailelerine çok teşekkür ederim.

Sevgili aileme ve Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ailesinin tüm fertlerine hayatımda oldukları için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Sakarya'da doğdum. Liseyi bitirene kadar öğrenim hayatıma burada devam ettim. Haziran 1997'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Haziran 2003'te Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimi tamamladım. Çeşitli hastanelerde görev yaptıktan sonra Şubat 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yan dal eğitimime başladım.